

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日

2004年9月2日 (02.09.2004)

PCT

(10) 国際公開番号

WO 2004/074240 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07C 405/00, A61K 31/5575,
A61P 11/02, 11/06, 27/14, 37/08, 43/00

〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 佐藤 麻里子 (SATO, Mariko) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/001878

(74) 代理人: 北川 富造 (KITAGAWA, Tomizo); 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社 知的財産部内 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2004年2月19日 (19.02.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-042812 2003年2月20日 (20.02.2003) JP
特願2003-130632 2003年5月8日 (08.05.2003) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO.,LTD.) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo (JP).

(71) 出願人 および
(72) 発明者: 佐藤 史衛 (SATO, Fumie) [JP/JP]; 〒2510026 神奈川県藤沢市鶴沼東2-1-901 Kanagawa (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 田名見 亨 (TANAMI, Tohru) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 小野 直哉 (ONO, Naoya) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 八木慎 (YAGI, Makoto) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 関 隆行 (SEKI, Takayuki) [JP/JP];

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

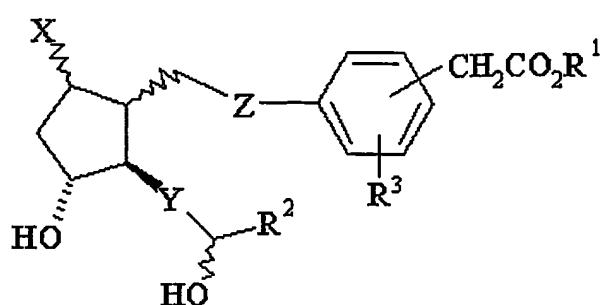
(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: PROSTAGLANDIN DERIVATIVES

(54) 発明の名称: プロスタグランジン誘導体



halogeno; Y represents ethylene, vinylene or ethynylene; Z represents $-(CH_2)_m-$, $-O(CH_2)_n-$ or $-S(O)_p(CH_2)_n-$ (wherein m is an integer of from 0 to 3; n is an integer of from 0 to 2; and p is an integer of from 0 to 2); R^1 represents hydrogen or optionally substituted C_{1-5} alkyl; R^2 represents C_{3-10} cycloalkyl optionally substituted by C_{1-4} alkyl or C_{4-15} cycloalkyl; and R^3 represents hydrogen, halogeno or optionally substituted C_{1-5} alkyl.

WO 2004/074240 A1

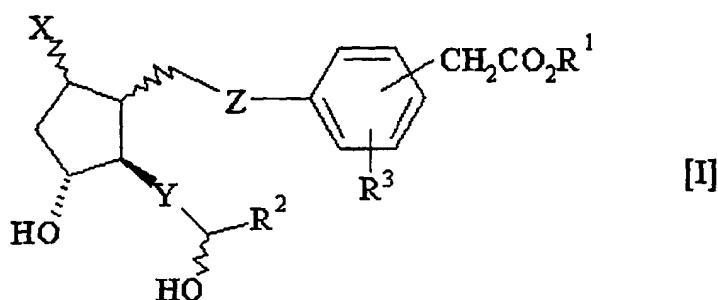
(57) Abstract: A prostaglandin derivative represented by the following general formula [I], its pharmaceutically acceptable salt or a hydrate thereof which has an excellent antagonism to prostaglandin DP receptor and, therefore, is useful against diseases such as allergic rhinitis, nasal obstruction, asthma, allergic conjunctivitis, systemic mastocytosis and systemic mast cell disease; [I] wherein X represents

[統葉有]



(57) 要約:

式



(式中、Xはハロゲン原子を示し、Yはエチレン基、ビニレン基またはエチニレン基を示し、Zは-(CH₂)_m-、-O(CH₂)_n-または-S(O)_p-(CH₂)_n- (mは0~3の整数を示し、nは0~2の整数を示し、pは0~2の整数を示す)で示される基を示し、R¹は水素原子、C_{1~5}のアルキル基または置換C_{1~5}アルキル基を示し、R²はC_{3~10}のシクロアルキル基、C_{1~4}のアルキル基で置換されたC_{3~10}のシクロアルキル基またはC_{4~15}のシクロアルキルアルキル基を示し、R³は水素原子、ハロゲン原子、C_{1~5}のアルキル基または置換C_{1~5}アルキル基を示す。)で表されるプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩またはその水和物はプロスタグランジンD_P受容体に対し、優れたアンタゴニスト作用を有するので、アレルギー性鼻炎、鼻閉、喘息、アレルギー性結膜炎、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害などの疾患に対して有用である。

明細書

プロスタグランジン誘導体

技術分野

本発明は新規なプロスタグランジン誘導体に関する。

背景技術

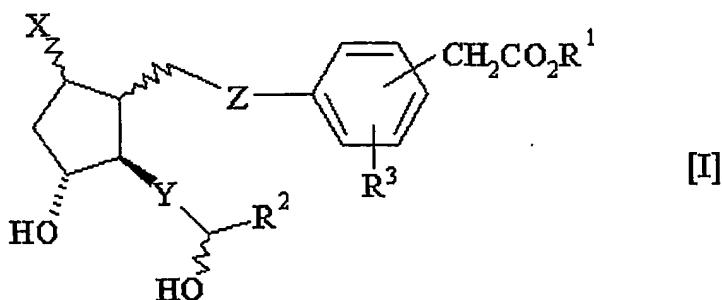
プロスタグランジン（以下PGと称する）は微量で種々の重要な生理作用を発揮することから、医薬への応用を意図して天然PGおよび夥しい数のその誘導体の合成と生物活性の検討が行われてきており、多数の文献、特許文献などで報告されている（日本国特開昭52-100446号、日本国特表平2-502009号など）。PGDは気管支収縮、血管拡張または収縮、血小板凝集阻害作用などを有していることが知られている。PGDは、その受容体であるDP受容体に結合することにより、その作用を発揮する。DPアンタゴニストは、その受容体に結合しPGDの有する作用を抑制する。例えば、アレルギー性鼻炎、鼻閉、喘息、アレルギー性結膜炎、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害などの疾患に有用であると考えられる。これまでDPアンタゴニストはいくつか知られているが、その作用は十分とは言い難い。また、9位がハロゲンで置換された一群の類似構造のPG誘導体は開示されている（日本国特開平7-233143号、国際特許公開WO0112596号）が、これらは全て、PGD様のアゴニスト活性を有しているPG誘導体であり、9位がハロゲンで置換されたPG誘導体でDPアンタゴニスト活性を有する化合物の報告はない。

本発明の目的は、優れたDPアンタゴニスト活性を有するPG誘導体を提供することにある。

発明の開示

本発明者らは銳意研究を進めた結果、下記式(I)で表される新規プロスタグランジン誘導体が、上記目的を達成できることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、式(I)



(式中、Xはハロゲン原子を示し、Yはエチレン基、ビニレン基またはエチニレン基を示し、Zは $-(CH_2)_m-$ 、 $-O(CH_2)_n-$ または $-S(O)_p-(CH_2)_n-$ (mは0～3の整数を示し、nは0～2の整数を示し、pは0～2の整数を示す)で示される基を示し、R¹は水素原子、C_{1～5}のアルキル基または置換C_{1～5}アルキル基を示し、R²はC_{3～10}のシクロアルキル基、C_{1～4}のアルキル基で置換されたC_{3～10}のシクロアルキル基またはC_{4～15}のシクロアルキルアルキル基を示し、R³は水素原子、ハロゲン原子、C_{1～5}のアルキル基または置換C_{1～5}アルキル基を示す。)で表されるプロスタグラジン誘導体、その製薬学的に許容される塩またはその水和物である。

本発明において、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子である。

ビニレン基とは、トランスビニレン基またはシスビニレン基である。

C_{3～10}のシクロアルキル基の例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロデシル基などをあげることができる。

C_{1～4}のアルキル基で置換されたC_{3～10}のシクロアルキル基の例としては、メチルシクロプロピル基、メチルシクロヘキシル基、エチルシクロヘキシル基、メチルシクロオクチル基、tert-ブチルシクロヘキシル基などをあげることができる。

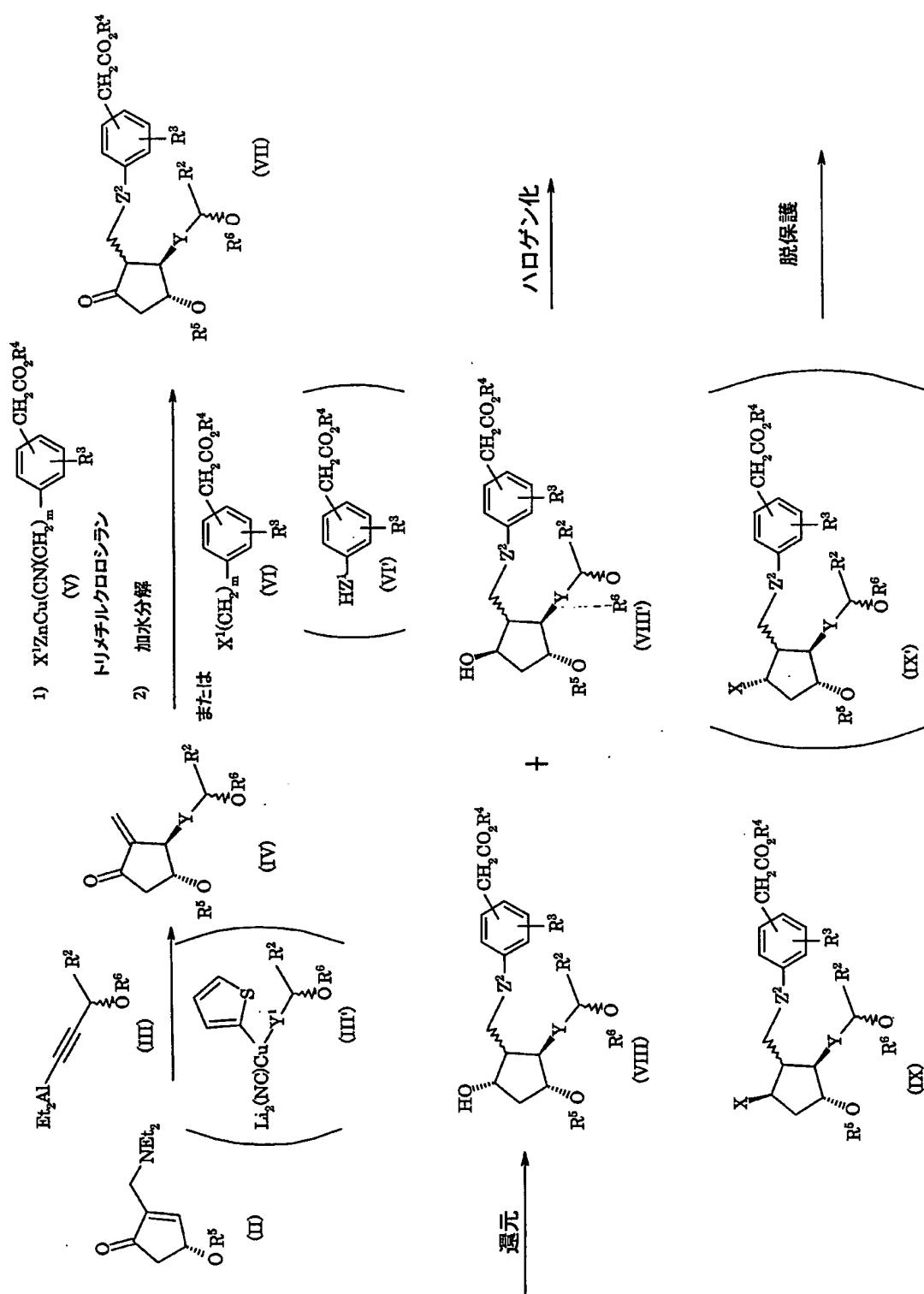
C_{4～10}のシクロアルキルアルキル基の例としては、例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルエチル基、シクロヘプチルメチル基、2-シクロヘキシルブローパー-2-イル基などをあげることができる。

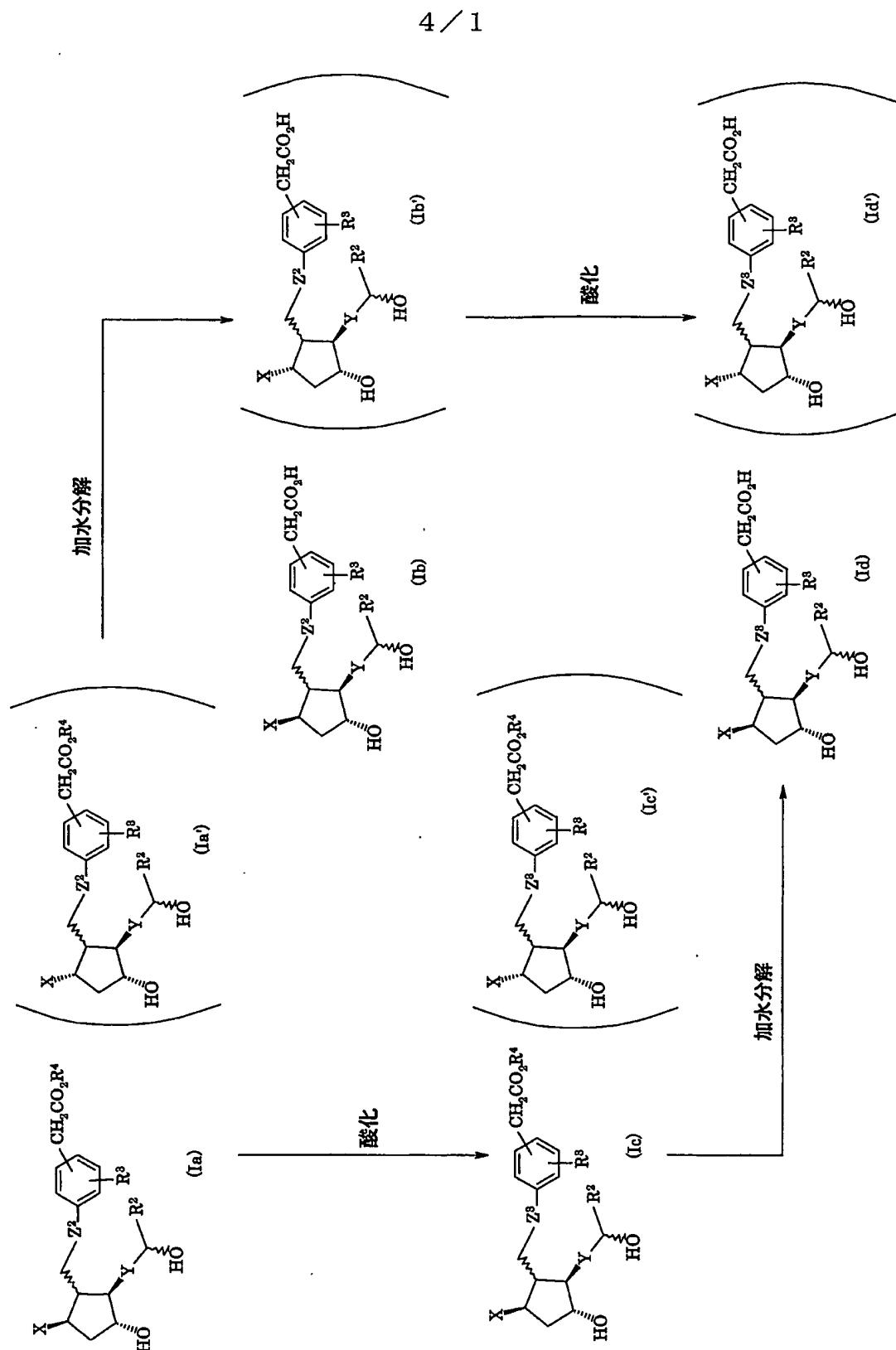
C_{1～5}のアルキル基とは、直鎖または分枝鎖状のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2-メチルブチル基などをあげることができる。

置換C₁₋₅アルキル基とは、ハロゲン原子、シアノ基、アルコキシ基からなる群より選ばれる1種以上で置換された直鎖または分枝鎖状のC₁₋₅のアルキル基を意味し、例えば2-クロロエチル基、シアノメチル基、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基などをあげることができる。

製剤学的に許容される塩の例としては、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩、アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロヘンチルアミン、ベンジルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、モノメチルモノエタノールアミン、トロメタミン、リジン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンなどとの塩およびテトラアルキルアンモニウム塩をあげることができる。

式(I)の化合物は、例えば以下の反応式に要約する方法により製造できる。





4 / 2

(反応式中、R⁵およびR⁶は同一または異なって水酸基の保護基を示し、X¹はフッ素以外のハロゲン原子を示し、Y¹はエチレン基またはピニレン基を示し、Z¹は酸素原子または硫黄原子を示し、Z²はZで定義されるもののうちp=0の基を示し、Z³はZで定義されるもののうちp=0以外の基を示し、R⁴はC₁₋₅のアルキル基または置換

C_{1-5} アルキル基を示し、 X 、 R^2 、 R^3 、 m 、 n は前記と同意義である。ここで、水酸基の保護基とはプロスタグラニンの分野で通常用いられるものであり、例えばtert-ブチルジメチルシリル基、トリエチルシリル基、ジフェニルメチルシリル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、メトキシメチル基、エトキシエチル基、ベンジル基などである。)

上記反応式について以下説明する。

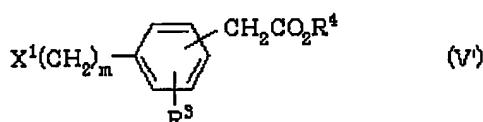
(1) まず、佐藤らの方法 [ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.) , 第53巻、第5590ページ(1988年)] により公知の式 (II) の化合物に、式 (III) または式 (III') で示される化合物 0.8~2.0 当量を -78~30°C で不活性溶媒 (例えば、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、n-ヘキサンなど) 中で反応させることにより、立体特異的に式 (IV) の化合物を得る。ここで、Yがエチレン基またはビニレン基の化合物 (即ち Y が Y^1 である化合物) を得るには式 (III') の化合物を用い -78~0°C で、Yがエチニレン基の化合物を得るには式 (III) の化合物を用い 0~30°C で反応させる。

(2) 式 (IV) の化合物に式 (V) で表される有機銅化合物 0.5~4 当量とトリメチルクロロシラン 0.5~4.0 当量とを不活性溶媒 (例えばベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、n-ヘキサン、n-ペンタンなど) 中、-78~40°C で反応させ、さらに無機酸 (例えば塩酸、硫酸、硝酸など) または有機酸 (例えば酢酸、p-トルエンスルホン酸など) もしくはそのアミン塩 (例えば p-トルエンスルホン酸ピリジン塩など) を用い、有機溶媒 (例えばアセトン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ジエチルエーテルあるいはこれらの混合溶媒など) 中、0~40°C にて加水分解することにより式 (VII) の化合物を得る。

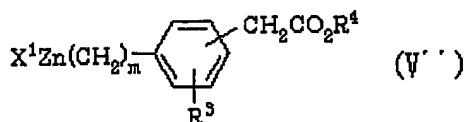
あるいは、式 (IV) の化合物に式 (VI) で表される化合物 0.5~4 当量と必要に応じてラジカル発生剤 (例えばアゾビスイソブチロニトリル、アゾビスシクロヘキサンカルボニトリル、過酸化ベンゾイル、トリエチルボランなど) 0.05~2 当量、さらに必要に応じて、ラジカル性還元剤 (例えば水素化トリブチルスズ、水素化トリフェニルスズ、水素化ジブチルスズ、水素化ジフェニルスズなど) 1~5 当量を用い、有機溶媒 (例えばベンゼン、トルエン、キシレン、n-ヘキサン、n-ペンタン、アセトンなど) 中、-78~100°C で反応させることにより、式 (VII) の化合物を得る。

また、式 (IV) の化合物に式 (VI') で表される化合物 0. 5 ~ 4 当量と必要に応じて、塩基（例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピリジン、ジメチルアニリンなどの有機アミン、ポリビニルポリピロリドン、ジイソプロピルアミノメチルーポリスチレン、(ピペリジノメチル) ポリスチレンなどの塩基レジン）0. 05 ~ 2 当量、さらに必要に応じて 2 倍のパラジウム錯体もしくは錯塩（例えばジクロロビス（アセトニトリル）パラジウム (II) 、ジクロロビス（ベンゾニトリル）パラジウム (II) 、塩化パラジウムなど）0. 01 ~ 0. 5 当量を用い、有機溶媒（例えばベンゼン、トルエン、キシレン、n-ヘキサン、n-ペンタン、アセトンなど）中、-78 ~ 100°C で反応させることによって、式 (VII) の化合物を得ることもできる。

ここで、式 (V) の有機銅化合物は、式 (V')



(式中、 X^1 、 R^3 、 R^4 および m は前記と同意義である。) で表される化合物から、公知の方法 [P. Knochelら、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、第 53 卷、第 2390 ページ (1988 年) およびケミカル・レビュー (Chem. Rev.)、第 93 卷、第 2117 ページ (1993 年)] に準ずることより調製できる。すなわち、式 (V') の化合物を、例えば 1, 2-ジブロモエタン、トリメチルクロロシラン、ヨウ素などで活性化された亜鉛 0. 8 ~ 5 当量と、不活性溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、n-ヘキサン、n-ペンタン、ジオキサン、ジメトキシエタンなど）中で反応させることにより式 (V'')



(式中、 X^1 、 R^3 、 R^4 および m は前記と同意義である。) で表される有機亜鉛化合物へと誘導する。この際、反応温度は通常 0 ~ 150°C である。得られた有機亜鉛化合物を、-78 ~ 10°C にて、シアン化銅 (1 ~ 2.5 当量)、塩化リチウム (2 ~ 5 当量) を含む前記不活性溶媒中で反応させることにより、式 (V) の有機銅化合物を得ることができる。

(3) 式 (VII) の化合物を水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素ナトリウム、リチウム トリシアノボロヒドリド、リチウム トリsec-ブチルボロヒドリド、水素化ジイソブチルアルミニウム-BHT (2, 6-ジ-tert-ブチル-p-クレゾール) などの還元剤 0.5~5 当量を有機溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチルアルコール、メチルアルコールなど) 中、-78~40°Cで反応させ、式 (VIII) および式 (VIII') の化合物を得る。これらの式 (VIII) および式 (VIII') の化合物はカラムクロマトグラフィーなど通常用いられる分離法にて精製することができる。

(4) 式 (VIII) (または式 (VIII')) の化合物を、例えばメタンスルホニルクロリドあるいはp-トルエンスルホニルクロリド 1~6 当量をピリジン、トルエンなどの適当な溶媒中、必要に応じて 0.8~6 当量のトリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなどの塩基存在下、-20~40°Cでメシル化あるいはトシリ化した後、テトラ-n-ブチルアンモニウムクロリド 1~1.6 当量でクロル化し、式 (IX) (または式 (IX')) の化合物 (Xは塩素原子) を得る。ここでプロム化、フッ素化も通常の方法で行うことができる。例えば、プロム化は、1~10 当量の四臭化炭素を用い、トリフェニルホスフィン 1~10 当量およびピリジン 1~10 当量の存在下、アセトニトリル中反応させることにより得られる。フッ素化は例えば、塩化メチレン中、ジエチルアミノサルファートリフロリド (DAST) 5~20 当量を反応させることにより得られる。

(5) 式 (IX) (または式 (IX')) の化合物をテトラブチルアンモニウムフロリド、フッ化水素酸、ピリジニウム ポリ (ハイドログエンフロリド)、塩酸などを用い、メタノール、エタノール、アセトニトリルあるいはこれらの混合溶媒または、これらと水との混合溶媒中、通常行われる条件にて水酸基の保護基をはずし、本発明に係わる式 (Ia) (または式 (Ia')) のPG誘導体を得る。

(6) 式 (Ia) (または式 (Ia')) の化合物を 1~6 当量の塩基を用い、通常加水分解に用いられる溶媒中にて加水分解することにより (式 (I) において R¹ が水素原子である) 本発明に係わる式 (Ib) (または式 (Ib')) のPG誘導体を得る。塩基としては、水酸化リチウム、炭酸カリウムなどが例示され、溶媒としては、アセトニトリル、アセトン、メタノール、エタノール、水あるいはこれらの混合溶媒などが例示される。

また、式 (Ia) (または (Ia')) の化合物をリン酸緩衝液、トリス-塩酸緩衝液などの緩衝液中、必要に応じて有機溶媒 (アセトン、メタノール、エタノールなどの水と

混和するもの)を用いて酵素と反応させ加水分解することにより、式(I)においてR¹が水素原子である本発明に係わる式(Ib) (または(Ib'))のPG誘導体を得ることもできる。

酵素としては、微生物が生産する酵素(例えば、キャンディダ属、シュードモナス属に属する微生物が生産する酵素)、動物の臓器から調製される酵素(例えば、ブタ肝臓やブタ脾臓より調製される酵素)などであり、市販の酵素で具体例をあげると、リパーゼVII(シグマ社製、キャンディダ属の微生物由来)、リパーゼAY(天野製薬製、キャンディダ属の微生物由来)、リパーゼPS(天野製薬製、シュードモナス属の微生物由来)、リパーゼMF(天野製薬製、シュードモナス属の微生物由来)、PLE(シグマ社製、ブタ肝臓より調製)、リパーゼII(シグマ社製、ブタ脾臓より調製)、リポプロテインリパーゼ(東京化成工業社製、ブタ脾臓より調製)などである。

酵素の使用量は、酵素の力価および基質[式(Ia)の化合物]の量に応じて適宜選択すればよいが、通常は基質の0.1~20倍重量部である。反応温度は、25~50℃、好ましくは30~40℃である。

(7) 式(Ia) (または式(Ia'))の化合物をメタ過ヨウ素酸ナトリウム、過酸化水素水、過酢酸、m-クロロ過安息香酸、tert-ブチルヒドロペルオキシドなどの酸化剤を用い、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、塩化メチレン、水あるいはこれらの混合溶媒中、-20~50℃で反応させ本発明の式(Ic) (または式(Ic'))のPG誘導体を得る。

(8) 式(Ic) (または式(Ic'))の化合物を上記(6)と同様に加水分解することにより本発明の式(Id) (または式(Id'))のPG誘導体を得る。また、式(Ib) (または式(Ib'))を用い上記(7)と同様にして酸化することによっても本発明の式(Id) (または式(Id'))のPG誘導体を得ることができる。

本発明の化合物は、全身的または局所的に経口または静脈内、経鼻投与などの非経口的に投与することができる。これらは、例えば、通常の方法により製造することができる錠剤、粉剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、液剤、乳剤、懸濁剤等の形で経口投与することができる。静脈内投与の製剤としては、水性または非水性溶液剤、乳剤、懸濁剤、使用直前に注射溶媒に溶解して使用する固形製剤等を用いることができる。経鼻投与としては、一般に薬物を含有した溶液および粉末(硬カプセル)で、専用の点鼻器あるいは

は噴霧器を用い鼻腔内に定量的にスプレー（噴霧）投与される。また、本発明の化合物は、 α 、 β もしくは γ -シクロデキストリンまたはメチル化シクロデキストリン等と包接化合物を形成させて製剤化することもできる。更に、その水性または非水性溶液剤、乳剤、懸濁剤等を注射等により投与することができる。投与量は年齢、体重等により異なるが、成人に対し 1 ng～1 0 0 0 mg／日であり、これを 1 日 1 回または数回に分けて投与する。

本発明に係る代表的な式 (I) の化合物としては下記をあげることができる。

表1-1

化合物	X	Y	Z	R ²	R ¹	* R ³	** 8位	15位
1	β-C1	エチレン	CH ₂	シクロヘキシル	tert-ブチル	3 水素	- α	α
2	β-C1	エチレン	CH ₂	シクロヘキシル	水素	3 水素	- α	α
3	β-C1	エチレン	CH ₂	シクロヘキシル	水素	2 水素	- α	α
4	α-C1	エチレン	CH ₂ CH ₂	シクロヘキシルメチル	エチル	4 水素	- α	β
5	α-Br	エチレン	S	シクロヘンチル	メチル	2 水素	- α	α
6	β-C1	トランスキニレン	-	シクロヘンチル	n-ヘンチル	3 メチル	5 α	α
7	β-C1	トランスキニレン	-	シクロヘンチルメチル	エチル	3 水素	- β	α
8	β-C1	トランスキニレン	-	シクロヘキシル	水素	3 水素	- α	α
9	β-C1	トランスキニレン	-	シクロヘキシル	水素	3 Cl	5 α	α
10	β-C1	トランスキニレン	-	シクロヘキシル	水素	2 水素	- α	β
11	β-C1	トランスキニレン	-	シクロヘキシル	エチル	2 水素	- α	α
12	β-C1	トランスキニレン	-	シクロヘキシル	水素	2 水素	- α	α
13	β-C1	トランスキニレン	CH ₂	シクロヘキシル	エチル	3 水素	- α	α
14	α-C1	トランスキニレン	CH ₂	シクロヘキシル	エチル	3 メチル	- α	α
15	β-C1	トランスキニレン	CH ₂	シクロヘキシル	水素	3 水素	- α	α
16	β-Br	トランスキニレン	CH ₂	シクロヘキシル	水素	3 水素	- α	α
17	α-C1	トランスキニレン	CH ₂	シクロヘキシル	水素	3 水素	- α	α
18	β-C1	トランスキニレン	CH ₂	シクロヘキシル	エチル	2 水素	- α	α
19	β-C1	トランスキニレン	CH ₂	シクロヘキシル	水素	2 水素	- α	α
20	β-C1	トランスキニレン	S(O)	シクロヘキシル	メチル	3 水素	- α	α
21	β-C1	トランスキニレン	CH ₂ CH ₂	シクロヘキシルメチル	水素	4 水素	- α	β
22	β-C1	シスヒニレン	-	シクロヘキシル	水素	2 水素	- α	α
23	β-C1	シスヒニレン	CH ₂	シクロヘキシルメチル	水素	3 水素	- α	α
24	F	シスヒニレン	CH ₂ CH ₂ CH ₂	シクロヘンチルメチル	水素	2 水素	- α	α
25	β-C1	エチニレン	-	シクロヘキシル	メチル	3 水素	- α	α
26	β-C1	エチニレン	-	シクロヘキシル	水素	3 水素	- α	α
27	β-C1	エチニレン	-	シクロヘキシル	エチル	2 水素	- α	α

1 1

表1-2

2 8	β -Cl	エチレン	-	シクロヘキシル	水素	2	水素	-	α	α
2 9	β -Cl	エチレン	-	シクロヘキシル	イソプロピル	4	水素	-	α	α
3 0	β -Cl	エチレン	-	4-メチルシクロヘキシル	水素	4	水素	-	α	α
3 1	β -Br	エチレン	-	シクロヘンチルメチル	水素	2	水素	-	α	α
3 2	β -Cl	エチレン	CH ₂	シクロヘンチル	エチル	3	水素	-	α	α
3 3	β -Cl	エチレン	CH ₂	シクロヘンチル	水素	3	水素	-	α	α
3 4	β -Cl	エチレン	CH ₂	シクロヘンチル	エチル	2	水素	-	α	α
3 5	β -Cl	エチレン	CH ₂	シクロヘンチル	水素	2	水素	-	α	α
3 6	β -Cl	エチレン	CH ₂	シクロヘキシル	n-ブロピル	3	水素	-	α	α
3 7	β -Cl	エチレン	CH ₂	シクロヘキシル	エチル	3	水素	-	α	α
3 8	β -Cl	エチレン	CH ₂	シクロヘキシル	水素	3	水素	-	α	α
3 9	β -Cl	エチレン	CH ₂	シクロヘキシル	エチル	3	水素	-	α	β
4 0	β -Cl	エチレン	CH ₂	シクロヘキシル	水素	3	水素	-	α	β
4 1	β -Br	エチレン	CH ₂	シクロヘンチルメチル	エチル	3	水素	-	α	α
4 2	β -Cl	エチレン	CH ₂	シクロヘキシル	エチル	3	メチル	5	α	α
4 3	β -Cl	エチレン	CH ₂	シクロヘキシル	水素	3	メチル	5	α	α
4 4	F	エチレン	CH ₂	シクロヘフチル	エチル	3	水素	-	α	α
4 5	β -Cl	エチレン	CH ₂	シクロヘキシル	イソブロピル	3	水素	-	α	α
4 6	α -Cl	エチレン	CH ₂	シクロヘキシル	エチル	3	水素	-	α	α
4 7	α -Cl	エチレン	CH ₂	シクロヘキシル	水素	3	水素	-	α	α
4 8	β -Cl	エチレン	CH ₂	シクロヘキシル	メチル	3	水素	-	α	α
4 9	β -Cl	エチレン	CH ₂	シクロヘキシル	tert-ブチル	2	水素	-	α	α
5 0	β -Cl	エチレン	CH ₂	シクロヘキシル	エチル	2	水素	-	α	α
5 1	β -Cl	エチレン	CH ₂	シクロヘキシル	水素	2	水素	-	α	α
5 2	β -Cl	エチレン	CH ₂	シクロヘキシル	エチル	4	水素	-	α	α
5 3	β -Cl	エチレン	CH ₂	シクロヘキシル	水素	4	水素	-	α	α

12

表1-3

5 4	α -Cl	エチレン	CH ₂	シクロヘキシル	水素	4	水素	-	α	α
5 5	β -Cl	エチレン	S	シクロヘキシル	エト ^ル	3	水素	-	α	α
5 6	β -Cl	エチレン	S	シクロヘキシル	水素	3	水素	-	α	α
5 7	β -Cl	エチレン	S(O)	シクロヘキシル	水素	3	水素	-	α	α
5 8	β -Cl	エチレン	S(O)2	シクロヘキシル	水素	3	水素	-	α	α
5 9	β -Cl	エチレン	CH ₂	シクロヘプ ^ト リル	エト ^ル	3	水素	-	α	α
6 0	β -Cl	エチレン	CH ₂	シクロヘプ ^ト リル	水素	3	水素	-	α	α
6 1	β -Br	エチレン	S	シクロヘプ ^ト リル	水素	3	水素	-	α	α
6 2	β -Br	エチレン	S(O)	シクロヘプ ^ト リル	水素	3	水素	-	α	α
6 3	β -Cl	エチレン	CH ₂	シクロヘプ ^ト リル	エト ^ル	2	水素	-	α	α
6 4	β -Cl	エチレン	CH ₂	シクロヘプ ^ト リル	水素	2	水素	-	α	α
6 5	β -Cl	エチレン	CH ₂	シクロオクチル	エト ^ル	3	水素	-	α	α
6 6	β -Cl	エチレン	CH ₂	シクロオクチル	水素	3	水素	-	α	α
6 7	β -Cl	エチレン	CH ₂	シクロオクチル	エト ^ル	2	水素	-	α	β
6 8	β -Cl	エチレン	CH ₂	シクロオクチル	水素	2	水素	-	α	β
6 9	β -Cl	エチレン	CH ₂	シクロヘンチルメチル	エト ^ル	3	水素	-	α	α
7 0	β -Cl	エチレン	CH ₂	シクロヘンチルメチル	水素	3	水素	-	α	α
7 1	β -Cl	エチレン	CH ₂	シクロヘキシルメチル	エト ^ル	3	水素	-	α	α
7 2	β -Cl	エチレン	CH ₂	シクロヘキシルメチル	水素	3	水素	-	α	α
7 3	β -Cl	エチレン	CH ₂ CH ₂	シクロヘキシル	tert-ブ ^ト リル	3	水素	-	α	α
7 4	β -Cl	エチレン	CH ₂ CH ₂	シクロヘキシル	tert-ブ ^ト リル	3	水素	-	β	α
7 5	β -Cl	エチレン	CH ₂ CH ₂	シクロヘキシル	メト ^ル	3	水素	-	α	α
7 6	β -Cl	エチレン	CH ₂ CH ₂	シクロヘキシル	水素	3	水素	-	α	α
7 7	β -Cl	エチレン	CH ₂ CH ₂	シクロヘキシル	メト ^ル	2	水素	-	α	α
7 8	β -Cl	エチレン	CH ₂ CH ₂	シクロヘキシル	水素	2	水素	-	α	α
7 9	β -Cl	エチレン	CH ₂ CH ₂	シクロヘンチルエチル	水素	3	水素	-	α	α
8 0	β -Cl	エチレン	CH ₂ CH ₂	シクロヘキシルエチル	水素	2	水素	-	α	α

13

表1-4

8 1	β -Cl エチレン	SCH ₂	シクロヘキシル	メル	3 水素 - α α
8 2	β -Cl エチレン	SCH ₂	シクロヘキシル	水素	3 水素 - α α
8 3	β -Cl エチレン	S(O)CH ₂	シクロヘキシル	水素	3 メル - α α
8 4	β -Cl エチレン	S(O)2CH ₂	シクロヘキシル	水素	3 メル - α α
8 5	β -Cl エチレン	OCH ₂	シクロヘキシル	水素	3 水素 - α α
8 6	β -Br エチレン	CH ₂ CH ₂ CH ₂	シクロヘキシル	イソブチリ	3 水素 - α α
8 7	β -Cl エチレン	CH ₂ CH ₂ CH ₂	シクロヘキシル	水素	2 水素 - α α
8 8	F エチレン	CH ₂ CH ₂ CH ₂	シクロヘキシル	水素	2 水素 - α α
8 9	β -Cl エチレン	SCH ₂ CH ₂	シクロヘキシル	水素	2 水素 - α α
9 0	β -Cl エチレン	SCH ₂ CH ₂	シクロヘキシル	水素	4 水素 - α α
9 1	α -Cl エチレン	CH ₂	シクロヘキシル	メル	2 水素 - α α
9 2	α -Cl エチレン	CH ₂	シクロヘキシル	水素	2 水素 - α α
9 3	β -Cl シスピニレン	CH ₂	シクロヘキシル	メル	2 水素 - α α
9 4	β -Cl シスピニレン	CH ₂	シクロヘキシル	水素	2 水素 - α α
9 5	β -Cl シスピニレン	SCH ₂	シクロヘキシル	水素	3 メル 2 α α

*:ハニセン環上の置換基CH₂CO₂R¹の置換位置、**:ハニセン環上の置換基R²の置換位置、8位:シクロヘキシル環と乙の結合した炭素原子との結合、15位:R²に隣接した炭素原子とOH基間の結合、乙に於ける-:乙が(CH₂)_mであり、かつmが0である場合

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例および試験例により本発明を具体的に説明する。

実施例 1

9-デオキシ-9 β -クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノール-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α エチルエステル (化合物37)

(1) (3S)-3-(tert-ブチルジメチルシリコシ)-3-シクロヘキシルプロパン-1-イン(16.4g)をトルエン200mlに溶解し、0℃でn-ブチルリチウム(2.46M、ヘキサン溶液、24.4ml)を加え、同温度で30分間攪拌した。この溶液に0℃でジエチルアルミニウムクロリド(0.93M、ヘキサン溶液、75.3

14

m 1) を加え、室温まで30分間攪拌した。この溶液に室温で(4R)-2-(N,N-ジエチルアミノ)メチル-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタ-2-エン-1-オン(0.25M,トルエン溶液、200m1)を加え、15分間攪拌した。反応液をヘキサン(485m1)-飽和塩化アンモニウム水溶液(485m1)-塩酸水溶液(3M,140m1)の混合液に攪拌しながら加えた後、有機層を分離し、飽和重曹水溶液(100m1)で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後濃縮して得た残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン：エーテル=10:1)で精製して(3R,4R)-2-メチレン-3-[(3S)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシルプロパー-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オン(19.8g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.08 (s, 3H), 0.10 (s, 6H), 0.13 (s, 3H), 0.83-1.92 (m, 11H), 0.90 (s, 18H), 2.33 (dd, J=17.9, 7.4Hz, 1H), 2.72 (dd, J=17.9, 6.5Hz, 1H), 3.49-3.58 (m, 1H), 4.13 (dd, J=6.1, 1.6Hz, 1H), 4.22-4.34 (m, 1H), 5.56 (dd, J=2.7, 0.7Hz, 1H), 6.14 (dd, J=3.1, 0.7Hz, 1H)

IR(neat): 2929, 2856, 2234, 1737, 1645, 1473, 1463, 1451, 1381, 1362, 1245, 1104, 1006, 899, 838, 778, 669 cm⁻¹

(2) -70℃において3-カルボエトキシメチルベンジル亜鉛(II)プロミド(0.80M,テトラヒドロフラン溶液,38.0m1)にシアノ化銅(I)・2塩化リチウム(1.0M,テトラヒドロフラン溶液,39.4m1)を加え同温度で20分間攪拌した。この溶液に-70℃で上記(1)で得た化合物(0.25M,ジエチルエーテル溶液,78.8m1)とクロロトリメチルシラン(2.6m1,20.2mmol)を加え、攪拌しながら約1時間かけて0℃まで昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液300m1を加え、ヘキサン抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮して得られた残渣をジエチルエーテル(19.7m1)-イソプロピルアルコール(78.8m1)に溶解し、ピリジニウム p-トルエンスルホネート(99mg)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液にヘキサン(200m1)を加え、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

15

イー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=15:1）で精製して3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル) (9.75 g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.80-2.30 (m, 14H), 0.90 (s, 18H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.20 (dd, J=18.3, 6.8Hz, 1H), 2.63-2.85 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 4.09 (dd, J=6.4, 1.6Hz, 1H), 4.14 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.25-4.36 (m, 1H), 7.02-7.29 (m, 4H)

IR(neat): 3400, 2929, 2856, 2237, 1746, 1609, 1472, 1463, 1450, 1385, 1369, 1337, 1252, 1100, 1070, 1034, 1006, 939, 898, 883, 838, 778, 700, 670 cm⁻¹

(3) BHT (2, 6-ジ-tert-ブチル-p-クレゾール) (7.78 g) のトルエン (49.5mL) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウム (0.93Mヘキサン溶液, 35.2mL) を-78°Cで滴下し、-10°Cで1時間攪拌した。この反応液に、上記(2)で得た化合物 (9.75 g) のトルエン (25mL) 溶液を-78°Cで滴下し、-25°Cで1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、1M塩酸水溶液で弱酸性とし酢酸エチル抽出した。有機層を1M塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル=20:1~6:1）で精製し、3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル) (7.67 g)

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.07 (s, 3H), 0.09 (s, 6H), 0.11 (s, 3H), 0.76-2.07 (m, 16H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.40-2.85 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 4.07 (dd, J=6.3, 1.8Hz, 1H), 4.04-4.20 (m, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.25-4.31 (m, 1H), 7.07-7.17 (m, 3H), 7.18-7.24 (m, 1H)

IR(neat): 3468, 2929, 2856, 2232, 1739, 1609, 1472, 1450, 1389, 1368, 1337, 1252, 1102, 1065, 1006, 898, 837, 777, 701, 668 cm⁻¹

16

および3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-イントー-
m-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ β エチ
ルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル) (0. 87
g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.11 (s,
3H), 0.82-1.98 (m, 17H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H),
2.25-2.37 (m, 1H), 2.67-2.85 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.93-4.04 (m, 1H), 4.09 (dd,
J=6.1, 1.6Hz, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.19-4.29 (m, 1H), 7.07-7.16 (m, 3H),
7.20-7.25 (m, 1H)

IR(neat): 3436, 2929, 2855, 2233, 1739, 1609, 1472, 1463, 1450, 1370, 1337, 1252,
1102, 1068, 1006, 939, 898, 837, 777, 700 cm⁻¹

(4) (3)で得た3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6
-イントー-
m-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PG
F₁ α エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)
(7.67g)のピリジン(117ml)溶液に、0℃でメタンスルホニルクロリド(1.
81ml)を加え、室温に昇温した後、2時間搅拌した。これにトルエン(117ml)
を加えた後、n-Bu₄NCl(19.5g)を加え45℃で16時間搅拌した。飽和
食塩水(300ml)を加えた後、ヘキサン(300ml)で抽出した。得られた有機
層を1M塩酸および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、濾
過した。濾液を減圧下、濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフ
ィー(展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=50:1)により精製して、9-デオキシ-
9 β -クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-イ
ントー-
m-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁
 α エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル) (6.
89g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.08 (s, 6H), 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.82-2.22
(m, 16H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.33-2.41 (m, 1H),
2.67-2.85 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.96-4.06 (m, 1H), 4.09 (dd, J=6.3, 1.5Hz, 1H),

17

4.15 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.23-4.31 (m, 1H), 7.06-7.28 (m, 4H)
 IR(neat): 2929, 2856, 2235, 1740, 1609, 1472, 1463, 1450, 1389, 1367, 1337, 1252,
 1150, 1100, 1034, 1006, 939, 898, 837, 777, 700, 669 cm^{-1}

(5) (4) で得た化合物 (6. 89 g) のエタノール (102 ml) の溶液に濃塩酸 (0. 50 ml) を加え、室温で2日間攪拌した。これを飽和重曹水 (100 ml) に注ぎ、酢酸エチル (200 ml) で2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、濾過した。濾液を減圧下、濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 1 : 2) により精製して、標記化合物 (4. 39 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 0.96-1.34 (m, 5H), 1.26 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.45-2.41 (m, 13H), 2.37 (ddd, $J=9.8$, 6.4, 1.7Hz, 1H), 2.70-2.89 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.96-4.21 (m, 2H), 4.15 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.30-4.42 (m, 1H), 7.06-7.29 (m, 4H)
 IR(neat): 3357, 2932, 2856, 2237, 1735, 1611, 1451, 1417, 1369, 1336, 1306, 1248, 1152, 1115, 1096, 1034, 1017, 892, 828, 787, 720, 696, 584, 508, 447 cm^{-1}

実施例2

9-デオキシ-9 β -クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α (化合物38)

実施例1で得た化合物 (2. 16 g) のメタノール (52 ml) 溶液に、水 (5. 2 ml) および水酸化リチウム1水和物 (1. 08 g) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を塩酸 (2M) を用いて弱酸性とした後、硫酸水素ナトリウムを加え塩析しジエチルエーテル抽出、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、濾過した。濾液を減圧下、濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) により精製して、標記化合物 (2. 08 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 0.92-2.38 (m, 16H), 2.33 (ddd, $J=9.8$, 6.7, 1.9Hz, 1H), 2.70-2.89 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.80-5.10 (m, 5H), 4.16 (dd, $J=6.1$, 1.9Hz, 1H), 7.05-7.29 (m, 4H)

IR(neat) : 3390, 2929, 2854, 2664, 2237, 1715, 1609, 1590, 1489, 1450, 1412, 1262, 1154, 1084, 1008, 894, 758, 704, 668, 615 cm⁻¹

実施例 3

9-デオキシ-9 β-クロロ-3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-ヘプタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-16-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-P G F₁α エチルエステル (化合物 6 9)

(1) 実施例 1 (1)において、(3S)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシリルプロパン-1-インの代わりに(3S)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-4-シクロペンチルブタ-1-インを用い、実施例 1 (1)と実質的に同様にして、(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3S)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-4-シクロペンチルブタ-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタシ-1-オンを得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.07-0.17(m, 12H), 0.89(s, 18H), 1.03-2.02(m, 11H), 2.33(dd, J=17.9, 7.6Hz, 1H), 2.71(dd, J=17.9, 6.4Hz, 1H), 3.41-3.58(m, 1H), 4.22-4.31(m, 1H), 4.39(t, J=6.7Hz, 1H), 5.55(d, J=2.4Hz, 1H), 6.14(d, J=3.0Hz, 1H)

IR(neat) : 2930, 2850, 1735, 1638, 1460, 1360, 1245, 1220, 1100, 1000, 935, 825, 770 cm⁻¹

(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例 1 (2)と実質的に同様にして、3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-ヘプタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-16-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-P G E₁ エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.10 (s, 6H), 0.11 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.81-2.35 (m, 14H), 0.90 (s, 18H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.20 (dd, J=18.3, 7.0Hz, 1H), 2.61-2.85 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.25-4.41 (m, 2H), 7.06-7.15 (m, 3H), 7.18-7.27 (m, 1H)

IR(neat) : 2952, 2930, 2858, 2236, 1746, 1610, 1472, 1385, 1368, 1336, 1252, 1150,

1098, 1034, 1006, 939, 838, 778, 700, 670 cm⁻¹

(3) 上記(2)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして、3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-ヘプタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-16-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.09 (s, 6H), 0.10 (s, 6H), 0.76-2.08 (m, 16H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.25 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.48-2.90 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 4.06-4.41 (m, 2H), 4.15 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.35 (dt, J=1.8, 6.9Hz, 1H), 7.04-7.30 (m, 4H)

IR(neat): 3468, 2952, 2930, 2857, 2231, 1739, 1609, 1472, 1388, 1367, 1336, 1253, 1132, 1101, 1073, 1034, 1005, 959, 837, 777, 701, 668 cm⁻¹

(4) 上記(3)で得た化合物を用い、実施例1(4)と実質的に同様にして、9-デオキシ-9 β -クロロ-3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-ヘプタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-16-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.08 (s, 3H), 0.10 (s, 6H), 0.12 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.02-1.19 (m, 2H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.43-2.05 (m, 12H), 2.09-2.21 (m, 2H), 2.32-2.40 (m, 1H), 2.66-2.86 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.96-4.06 (m, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.23-4.31 (m, 1H), 4.36 (dt, J=1.9, 6.4Hz, 1H), 7.08-7.15 (m, 3H), 7.20-7.29 (m, 1H)

IR(neat): 3400, 2952, 2930, 2858, 2232, 1740, 1609, 1472, 1385, 1366, 1336, 1253, 1150, 1078, 1035, 1006, 939, 837, 777, 700, 669 cm⁻¹

(5) 上記(4)で得た化合物を用い、実施例1(5)と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 1.04-1.30 (m, 2H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.41-2.40

20

(m, 16H), 2.36 (ddd, J=9.8, 6.4, 1.9Hz, 1H), 2.70-2.89 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.95-4.05 (m, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.32-4.45 (m, 1H), 4.39 (dt, J=1.9, 7.0Hz, 1H), 7.07-7.30 (m, 4H)

IR(neat): 3400, 2945, 2834, 2285, 1734, 1608, 1590, 1489, 1446, 1385, 1369, 1300, 1256, 1152, 1093, 1032, 787, 700 cm⁻¹

実施例4

9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-ヘプタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-16-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁α (化合物70)

実施例3(5)で得た化合物を用い、実施例2と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 1.03-1.20 (m, 2H), 1.41-2.37 (m, 16H), 2.32 (ddd, J=9.8, 6.6, 2.0Hz, 1H), 2.74-2.86 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.95-4.05 (m, 1H), 4.28-4.45 (m, 3H), 7.07-7.31 (m, 4H)

IR(neat): 3368, 2946, 2864, 2236, 1712, 1609, 1590, 1490, 1449, 1409, 1327, 1251, 1158, 1085, 1038, 936, 762, 704, 614 cm⁻¹

実施例5

9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁α エチルエステル (化合物59)

(1) 実施例1(1)において、(3S)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシルプロパン-1-インの代わりに(3S)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘプチルプロパン-1-インを用い、実施例1(1)と実質的に同様にして、(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3S)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘプチルプロパン-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロ pentan-1-オンを得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.08 (s, 3H), 0.10 (s, 6H), 0.13 (s, 3H), 0.89 (s,

21

9H), 0.90 (s, 9H), 1.16–1.93 (m, 13H), 2.33 (dd, J=17.9, 7.4Hz, 1H), 2.76 (dd, J=17.9, 6.5Hz, 1H), 3.49–3.57 (m, 1H), 4.14–4.22 (m, 2H), 5.56 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.14 (d, J=2.9Hz, 1H)

IR(neat) : 2929, 2857, 2233, 1737, 1645, 1463, 1389, 1362, 1253, 1223, 1123, 1087, 1007, 941, 838, 778, 670 cm⁻¹

(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)と実質的に同様にして、3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.08 (s, 3H), 0.10 (s, 6H), 0.14 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.16–2.23 (m, 16H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.20 (dd, J=18.3, 6.5Hz, 1H), 2.63–2.85 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 4.10–4.23 (m, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.26–4.36 (m, 1H), 7.05–7.31 (m, 4H)

IR(neat) : 2929, 2857, 2236, 1746, 1609, 1472, 1463, 1368, 1338, 1252, 1149, 1085, 1034, 1006, 939, 884, 838, 778, 700, 670 cm⁻¹

(3) 上記(2)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして、3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.07 (s, 3H), 0.09 (s, 6H), 0.11 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.18–2.08 (m, 18H), 1.25 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.43–2.90 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 4.08–4.34 (m, 3H), 4.15 (q, J=7.1Hz, 2H), 7.06–7.34 (m, 4H)

IR(neat) : 3468, 2929, 2857, 2230, 1739, 1609, 1472, 1463, 1386, 1362, 1338, 1252, 1131, 1084, 1035, 1006, 884, 837, 777, 700, 668 cm⁻¹

(4) 上記(3)で得た化合物を用い、実施例1(4)と実質的に同様にして、9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2,

22

6-インター-m-フェニレン-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁_α エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.21-2.21 (m, 18H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.33-2.41 (m, 1H), 2.66-2.85 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.96-4.06 (m, 1H), 4.10-4.22 (m, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.23-4.31 (m, 1H), 7.08-7.16 (m, 3H), 7.21-7.28 (m, 1H)

IR(neat): 2929, 2857, 2231, 1740, 1609, 1472, 1463, 1363, 1338, 1252, 1150, 1085, 1035, 1006, 940, 837, 777, 700, 600 cm⁻¹

(5) 上記(4)で得た化合物を用い、実施例1(5)と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 1.19-2.41 (m, 20H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.36 (ddd, J=9.7, 6.3, 1.9Hz, 1H), 2.70-2.90 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.96-4.05 (m, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.23 (dd, J=5.3, 1.9Hz, 1H), 4.32-4.42 (m, 1H), 7.07-7.30 (m, 4H)

IR(neat): 3400, 2980, 2924, 2855, 2233, 1734, 1608, 1590, 1446, 1369, 1333, 1300, 1256, 1151, 1066, 1031, 786, 700 cm⁻¹

実施例6

9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁_α (化合物60)

実施例5(5)で得た化合物を用い、実施例2と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 1.22-2.38 (m, 22H), 2.69-2.90 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.95-4.06 (m, 1H), 4.24 (dd, J=5.3, 1.9Hz, 1H), 4.30-4.39 (m, 1H), 7.07-7.30 (m, 4H)

IR(neat) : 3368, 2924, 2856, 2679, 2235, 1712, 1609, 1590, 1489, 1446, 1409, 1385, 1329, 1251, 1154, 1047, 1014, 987, 760, 703, 616 cm⁻¹

実施例 7

9-デオキシ-9 β-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-P G F₁α エチルエステル (化合物 32)

(1) 実施例 1 (1)において、(3S)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシルプロパー-1-インの代わりに(3S)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロペンチルプロパー-1-インを用い、実施例 1 (1)と実質的に同様にして、(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3S)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロペンチルプロパー-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンを得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 6H), 0.13 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.18-1.80 (m, 8H), 2.06-2.24 (m, 1H), 2.32 (dd, J=17.9, 7.3Hz, 1H), 2.72 (dd, J=17.9, 6.4Hz, 1H), 3.48-3.57 (m, 1H), 4.16-4.31 (m, 2H), 5.54 (dd, J=2.6, 0.7Hz, 1H), 6.14 (dd, J=2.9, 0.7Hz, 1H)

IR(neat) : 2955, 2931, 2858, 2234, 1734, 1646, 1473, 1463, 1388, 1362, 1255, 1222, 1099, 838, 778, 671 cm⁻¹

(2) 上記 (1)で得た化合物を用い、実施例 1 (2)と実質的に同様にして、3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-P G E₁ エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.08 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.89 (s, 18H), 1.19-2.29 (m, 12H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.20 (dd, J=18.2, 6.7Hz, 1H), 2.64-2.83 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.19 (dd, J=6.8, 1.4Hz, 1H), 4.26-4.35 (m, 1H), 7.06-7.27 (m, 4H)

IR(neat) : 2955, 2930, 2858, 2236, 1746, 1609, 1472, 1363, 1329, 1252, 1150, 1096,

24

1035, 1006, 940, 887, 838, 778, 700, 670 cm⁻¹

(3) 上記(2)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして、3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.18-2.18 (m, 14H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.42-2.85 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 4.09-4.20 (m, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.16 (dd, J=7.0, 1.9Hz, 1H), 4.24-4.30 (m, 1H), 7.07-7.27 (m, 4H)

IR(neat): 3468, 2955, 2930, 2858, 2231, 1739, 1609, 1472, 1386, 1362, 1327, 1253, 1100, 1071, 1035, 1006, 940, 838, 777, 701, 670 cm⁻¹

(4) 上記(3)で得た化合物を用い、実施例1(4)と実質的に同様にして、9-デオキシ-9 β -クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.19-2.20 (m, 14H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.36 (ddd, J=8.7, 4.8, 1.7Hz, 1H), 2.66-2.86 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.95-4.06 (m, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.18 (dd, J=6.8, 1.7Hz, 1H), 4.22-4.30 (m, 1H), 7.06-7.28 (m, 4H)

IR(neat): 2955, 2930, 2858, 2232, 1740, 1609, 1472, 1463, 1386, 1363, 1329, 1253, 1151, 1096, 1035, 1006, 940, 904, 837, 777, 700, 670 cm⁻¹

(5) 上記(4)で得た化合物を用い、実施例1(5)と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.29-2.48 (m, 17H), 2.70-2.88

(m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.95-4.05 (m, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.21-4.28 (m, 1H), 4.31-4.41 (m, 1H), 7.03-7.29 (m, 4H)

IR(neat) : 3400, 2952, 2866, 2235, 1734, 1608, 1590, 1489, 1447, 1369, 1300, 1256, 1152, 1093, 1029, 940, 774, 701, 638 cm⁻¹

実施例8

9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} (化合物33)

実施例7(5)で得た化合物を用い、実施例2と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 1.21-2.89 (m, 19H), 2.33 (ddd, J=9.7, 6.7, 1.8Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.95-4.05 (m, 1H), 4.25 (dd, J=7.1, 1.8Hz, 1H), 4.29-4.38 (m, 1H), 7.05-7.30 (m, 4H)

IR(neat) : 3368, 2952, 2866, 2236, 1712, 1609, 1590, 1489, 1447, 1408, 1385, 1322, 1251, 1154, 1084, 1052, 1025, 939, 762, 704, 614 cm⁻¹

実施例9

9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-ヘプタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-16-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} エチルエステル (化合物71)

(1) 実施例1(1)において、(3S)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシルプロパン-1-インの代わりに(3S)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-4-シクロヘキシルブタ-1-インを用い、実施例1(1)と実質的に同様にして、(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3S)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-4-シクロヘキシルブタ-1-イニル] -4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンを得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 6H), 0.14 (s, 3H), 0.70-1.78 (m, 13H), 0.90 (s, 18H), 2.33 (dd, J=18.0, 7.4Hz, 1H), 2.72 (dd, J=18.0, 6.5Hz,

1H), 3.46-3.57 (m, 1H), 4.21-4.33 (m, 1H), 4.48 (dt, J=1.5, 7.4Hz, 1H), 5.56 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.14 (d, J=3.0Hz, 1H)

IR(neat): 2927, 2857, 2233, 1738, 1646, 1473, 1463, 1389, 1362, 1255, 1098, 1005, 939, 839, 778, 670, 575 cm⁻¹

(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)と実質的に同様にして、3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-ヘプタノル-2, 6-イントー-*m*-フェニレン-16-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.75-2.31 (m, 16H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.20 (dd, J=18.3, 6.9Hz, 1H), 2.63-2.85 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.25-4.36 (m, 1H), 4.39-4.49 (m, 1H), 7.06-7.28 (m, 4H)

IR(neat): 2928, 2856, 2236, 1746, 1609, 1472, 1463, 1448, 1368, 1252, 1149, 1096, 1075, 1034, 1004, 938, 884, 838, 778, 700, 670 cm⁻¹

(3) 上記(2)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして、3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-ヘプタノル-2, 6-イントー-*m*-フェニレン-16-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.09 (s, 6H), 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.76-2.07 (m, 18H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.41-2.85 (m, 3H), 2.50 (d, J=8.7Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 4.09-4.19 (m, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.25-4.31 (m, 1H), 4.39-4.46 (m, 1H), 7.07-7.27 (m, 4H)

IR(neat): 3468, 2928, 2855, 2231, 1740, 1609, 1472, 1463, 1448, 1387, 1362, 1337, 1253, 1131, 1096, 1074, 1004, 939, 838, 777, 668 cm⁻¹

(4) 上記(3)で得た化合物を用い、実施例1(4)と実質的に同様にして、9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-ヘプタノル-2, 6-

インター-*m*-フェニレン-1,6-シクロヘキシル-1,3,14-ジデヒドロ-PGF₁_α エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 6H), 0.12 (s, 3H), 0.76-2.23 (m, 18H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.31-2.40 (m, 1H), 2.66-2.85 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.96-4.06 (m, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.23-4.31 (m, 1H), 4.40-4.48 (m, 1H), 7.06-7.29 (m, 4H)

IR(neat): 2928, 2856, 2232, 1740, 1609, 1472, 1463, 1448, 1388, 1363, 1253, 1151, 1096, 1074, 1035, 1004, 939, 837, 810, 778, 700, 669 cm⁻¹

(5) 上記(4)で得た化合物を用い、実施例1(5)と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.84-2.40 (m, 20H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.36 (ddd, J=9.8, 6.3, 1.8Hz, 1H), 2.70-2.89 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.95-4.05 (m, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.31-4.50 (m, 2H), 7.06-7.29 (m, 4H)

IR(neat): 3400, 2980, 2924, 2851, 2235, 1734, 1608, 1590, 1489, 1448, 1385, 1369, 1334, 1299, 1257, 1152, 1089, 1031, 894, 774, 700 cm⁻¹

実施例10

9-デオキシ-9β-クロロ-3,4,5,17,18,19,20-ヘプタノル-2,6-インター-*m*-フェニレン-1,6-シクロヘキシル-1,3,14-ジデヒドロ-PGF₁_α (化合物72)

実施例9(5)で得た化合物を用い、実施例2と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.81-2.39 (m, 18H), 2.32 (ddd, J=9.8, 6.6, 1.7Hz, 1H), 2.71-2.89 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.82-4.52 (m, 6H), 7.05-7.30 (m, 4H)

IR(neat): 3368, 2924, 2851, 2236, 1712, 1609, 1490, 1448, 1411, 1266, 1155, 1085, 1030, 981, 761, 704, 615 cm⁻¹

実施例 11

9-デオキシ-9 β -クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロオクチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α エチルエステル (化合物 65)

(1) 実施例 1 (1)において、(3S)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシリルプロパー-1-インの代わりに(3S)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロオクチルプロパー-1-インを用い、実施例 1 (1)と実質的に同様にして、(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3S)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロオクチルプロパー-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンを得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.08 (s, 3H), 0.10 (2s, 6H), 0.13 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.18-1.84 (m, 15H), 2.33 (dd, J=17.9, 7.3Hz, 1H), 2.72 (dd, J=17.9, 6.5Hz, 1H), 3.49-3.56 (m, 1H), 4.16 (dd, J=5.3, 1.6Hz, 1H), 4.21-4.31 (m, 1H), 5.56 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.14 (d, J=3.0Hz, 1H)

IR(neat): 2928, 2857, 2362, 1737, 1646, 1472, 1386, 1252, 1222, 1121, 1078, 1006, 941, 837, 777, 670 cm⁻¹

(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例 1 (2)と実質的に同様にして、3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロオクチル-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.08 (s, 3H), 0.10 (2s, 6H), 0.14 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.16-2.35 (m, 18H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.20 (dd, J=18.3, 6.5Hz, 1H), 2.62-2.84 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 4.09-4.20 (m, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.26-4.35 (m, 1H), 7.04-7.28 (m, 4H)

IR(neat): 2928, 2857, 2236, 1746, 1609, 1472, 1447, 1368, 1337, 1252, 1149, 1094, 1034, 1006, 940, 837, 778, 700, 670 cm⁻¹

(3) 上記(2)で得た化合物を用い、実施例 1 (3)と実質的に同様にして、3, 4,

5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロオクチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁_α エチルエステル 1, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.07 (s, 3H), 0.09 (s, 6H), 0.11 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.20-2.05 (m, 20H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.41-2.85 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 4.06-4.20 (m, 1H), 4.10 (dd, J=5.4, 1.7Hz, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.25-4.31 (m, 1H), 7.07-7.27 (m, 4H)

IR(neat): 3524, 2929, 2857, 2230, 1740, 1609, 1472, 1446, 1388, 1362, 1338, 1253, 1132, 1078, 1035, 1006, 940, 837, 778, 701, 670 cm⁻¹

(4) 上記(3)で得た化合物を用い、実施例1(4)と実質的に同様にして、9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロオクチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁_α エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.08 (2s, 6H), 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.21-2.20 (m, 20H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.32-2.40 (m, 1H), 2.66-2.86 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.96-4.06 (m, 1H), 4.08-4.20 (m, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.23-4.30 (m, 1H), 7.06-7.29 (m, 4H)

IR(neat): 2928, 2857, 2231, 1740, 1609, 1472, 1446, 1388, 1363, 1338, 1253, 1151, 1082, 1035, 1006, 940, 837, 813, 778, 700, 670 cm⁻¹

(5) 上記(4)で得た化合物を用い、実施例1(5)と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 1.12-2.40 (m, 22H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.35 (ddd, J=9.7, 6.6, 1.9Hz, 1H), 2.69-2.89 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.95-4.05 (m, 1H), 4.07-4.23 (m, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.30-4.46 (m, 1H), 7.07-7.29 (m, 4H)
IR(neat): 3400, 2919, 2855, 2234, 1734, 1608, 1446, 1385, 1369, 1333, 1300, 1256, 1151, 1030, 774, 700 cm⁻¹

実施例 1 2

9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロオクチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁α (化合物 6 6)

実施例 1 1 (5) で得た化合物を用い、実施例 2 と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 1.20-2.39 (m, 20H), 2.33 (ddd, J=9.6, 6.5, 1.8Hz, 1H), 2.71-2.89 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.70-4.40 (m, 5H), 4.20 (dd, J=5.4, 1.8Hz, 1H), 7.05-7.30 (m, 4H)

IR(neat): 3368, 2921, 2856, 2235, 1712, 1609, 1590, 1489, 1446, 1408, 1252, 1154, 1085, 1025, 759, 704, 614 cm⁻¹

実施例 1 3

(15R)-9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシリル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁α エチルエステル (化合物 3 9)

(1) 実施例 1 (1)において、(3S)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシリルプロパー-1-インの代わりに(3R)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシリルプロパー-1-インを用い、実施例 1 (1)と実質的に同様にして、(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3R)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシリルプロパー-1-イニル] -4-(tert-ブチルジメチルシロキシ) シクロペンタン-1-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.10 (s, 6H), 0.13 (s, 6H), 0.82-1.92 (m, 11H), 0.90 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 2.33 (dd, J=17.9, 7.3Hz, 1H), 2.72 (dd, J=17.9, 6.5Hz, 1H), 3.50-3.59 (m, 1H), 4.06-4.15 (m, 1H), 4.22-4.32 (m, 1H), 5.56 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.14 (d, J=3.1Hz, 1H)

IR(neat): 2930, 2856, 2235, 1737, 1645, 1473, 1451, 1388, 1253, 1223, 1109, 1007, 941, 899, 838, 778, 670 cm⁻¹

(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)と実質的に同様にして、(15R)-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.90 (s, 18H), 0.82-2.12 (m, 13H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.20 (dd, J=18.3, 6.6Hz, 1H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.63-2.85 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 4.10 (dd, J=6.1, 1.4Hz, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.26-4.36 (m, 1H), 7.06-7.27 (m, 4H)

IR(neat): 3228, 2929, 2856, 2360, 1746, 1630, 1472, 1463, 1450, 1369, 1337, 1294, 1252, 1100, 1068, 1035, 1006, 898, 883, 838, 778, 700, 670, 596 cm⁻¹

(3) 上記(2)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして、(15R)-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.80-2.08 (m, 16H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.44-2.87 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 4.07 (dd, J=6.4, 2.0Hz, 1H), 4.10-4.20 (m, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.26-4.31 (m, 1H), 7.07-7.30 (m, 4H)

IR(neat): 3524, 2930, 2855, 2232, 1740, 1609, 1472, 1450, 1389, 1368, 1337, 1256, 1100, 1006, 963, 940, 898, 837, 777, 701, 668 cm⁻¹

(4) 上記(3)で得た化合物を用い、実施例1(4)と実質的に同様にして、(15R)-9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.08 (s, 6H), 0.09 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.78-2.06

32

(m, 13H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.09-2.24 (m, 3H), 2.37 (ddd, J=8.9, 4.8, 1.7Hz, 1H), 2.63-2.86 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.96-4.06 (m, 1H), 4.09 (dd, J=6.2, 1.7Hz, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.24-4.32 (m, 1H), 7.07-7.28 (m, 4H)

IR(neat): 2930, 2855, 2233, 1740, 1609, 1472, 1463, 1450, 1389, 1367, 1337, 1252, 1150, 1100, 1034, 1006, 939, 898, 837, 778, 700, 670 cm⁻¹

(5) 上記(4)で得た化合物を用い、実施例1(5)と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.95-2.41 (m, 18H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.37 (ddd, J=9.8, 6.4, 1.7Hz, 1H), 2.70-2.89 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.96-4.06 (m, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.08-4.20 (m, 1H), 4.32-4.43 (m, 1H), 7.07-7.28 (m, 4H)

IR(neat): 3400, 2928, 2854, 2236, 1734, 1608, 1590, 1489, 1450, 1396, 1370, 1335, 1259, 1153, 1084, 1030, 957, 893, 774, 701, 578 cm⁻¹

実施例14

(15R)-9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19,
20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシリ-13,
14-ジデヒドロ-PGF₁α (化合物40)

実施例13(5)で得た化合物を用い、実施例2と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.94-1.36 (m, 5H), 1.44-2.03 (m, 11H), 2.12-2.38 (m, 3H), 2.34 (ddd, J=9.6, 6.5, 1.8Hz), 2.74-2.90 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.96-4.07 (m, 1H), 4.16 (dd, J=6.1, 1.8Hz, 1H), 4.30-4.42 (m, 1H), 7.08-7.30 (m, 4H)

IR(neat): 3368, 2929, 2854, 2236, 1712, 1609, 1590, 1490, 1450, 1407, 1262, 1154, 1084, 1008, 957, 894, 759, 704, 614 cm⁻¹

実施例15

9-デオキシ-9α-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタ

ノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁β エチルエステル (化合物46)

(1) 実施例1(3)で得た3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁β エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を用い、実施例1(4)と実質的に同様にして、9-デオキシ-9α-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁β エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.09 (2s, 6H), 0.82-2.19 (m, 15H), 0.89 (2s, 18H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.48-2.83 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 4.08 (dd, J=6.1, 1.4Hz, 1H), 4.11-4.22 (m, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.33-4.39 (m, 1H), 7.08-7.28 (m, 4H)

IR(neat): 2929, 2856, 2235, 1740, 1609, 1472, 1463, 1450, 1368, 1337, 1252, 1100, 1068, 1034, 1006, 939, 888, 837, 777, 700, 668 cm⁻¹

(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(5)と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.97-2.32 (m, 17H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.53-2.90 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 4.08-4.30 (m, 2H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.38-4.44 (m, 1H), 7.08-7.17 (m, 2H), 7.20-7.28 (m, 2H)

IR(neat): 3400, 2928, 2853, 2236, 1734, 1608, 1489, 1450, 1369, 1257, 1153, 1084, 1031, 893, 834, 773, 700, 619 cm⁻¹

実施例16

9-デオキシ-9α-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁β (化合物47)

実施例15(2)で得た化合物を用い、実施例2と実質的に同様にして、標記化合物

を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.85-2.17 (m, 18H), 2.48-2.65 (m, 2H), 2.74 (ddd, J=11.4, 6.1, 1.7Hz, 1H), 2.79-2.93 (m, 1H), 3.58 (d, J=15.1Hz, 1H), 3.66 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.14-4.25 (m, 1H), 4.19 (dd, J=6.1, 1.7Hz, 1H), 4.33-4.41 (m, 1H), 7.04-7.27 (m, 4H)

IR(KBr): 3270, 2926, 2856, 2240, 1690, 1610, 1590, 1490, 1454, 1385, 1339, 1276, 1186, 1042, 1015, 958, 885, 763, 702, 622, 596 cm⁻¹

実施例 17

9-デオキシ-9 β-ブロモ-3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-ヘプタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-16-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁α エチルエステル (化合物41)

(1) 実施例3(3)で得た3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-ヘプタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-16-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁α エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル) (120mg) のアセトニトリル (1.8ml) 溶液に、ピリジン (30μl)、四臭化炭素 (181mg) およびトリフェニルホスフィン (144mg) を室温で加え、3時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、ヘキサン-ジエチルエーテル (1:1) で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、濾過した。濾液を減圧下、濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 20 : 1) により精製して、9-デオキシ-9 β-ブロモ-3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-ヘプタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-16-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁α エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル) (130mg) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.08 (s, 3H), 0.10 (s, 6H), 0.13 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.00-2.47 (m, 17H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.64-2.87 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.98-4.09 (m, 1H), 4.16 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.23-4.48 (m, 2H), 7.06-7.30 (m, 4H)

IR(neat) : 2952, 2930, 2857, 2232, 1740, 1609, 1472, 1387, 1365, 1337, 1253, 1151, 1083, 1035, 1006, 939, 903, 837, 777, 700, 670 cm⁻¹

(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(5)と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 1.02-1.32 (m, 2H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.40-2.51 (m, 17H), 2.67-2.90 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.97-4.08 (m, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.33-4.48 (m, 2H), 7.06-7.30 (m, 4H)

IR(neat) : 3400, 2945, 2860, 2234, 1734, 1608, 1446, 1369, 1332, 1299, 1256, 1152, 1093, 1032, 769, 701 cm⁻¹

実施例18

9-デオキシ-9-フルオロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁α エチルエステル (化合物44)

(1) アルゴン気流下、実施例5(3)で得た3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁α エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル) (120mg) の塩化メチレン (3. 6ml) 溶液に、ジエチルアミノサルファートリフロリド (DAST) (118μl) を-78℃で滴下し、攪拌しながら1時間かけて室温へ昇温した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、ヘキサンで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、濾過した。濾液を減圧下、濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル=40:1) により精製して、9-デオキシ-9-フルオロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁α エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル) (120mg) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.07 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.11 (s,

3 6

3H), 0.89 (s, 18H), 1.15-2.53 (m, 19H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.57-2.87 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 4.12-4.20 (m, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.21-4.31 (m, 1H), 4.66-4.73 (m, 0.5H), 4.84-4.91 (m, 0.5H), 7.07-7.15 (m, 3H), 7.19-7.28 (m, 1H)

IR(neat) : 2929, 2857, 2232, 1740, 1609, 1472, 1463, 1385, 1362, 1338, 1252, 1132, 1084, 1035, 1006, 939, 837, 777, 700, 671 cm⁻¹

(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(5)と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 1.13-2.55 (m, 21H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.65-2.90 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.23 (dd, J=5.4, 1.5Hz, 1H), 4.27-4.39 (m, 1H), 4.66-4.73 (m, 0.5H), 4.82-4.91 (m, 0.5H), 7.06-7.29 (m, 4H)

IR(neat) : 3400, 2924, 2856, 2236, 1734, 1608, 1590, 1446, 1369, 1333, 1300, 1255, 1152, 1095, 1033, 786, 701 cm⁻¹

実施例19

9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-0-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-P G F₁α エチルエステル (化合物50)

(1) 実施例1(2)において、3-カルボエトキシメチルベンジル亜鉛(II)プロミドの代わりに2-カルボエトキシメチルベンジル亜鉛(II)プロミドを用い、実施例1(2)と実質的に同様にして、3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-0-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-P G E₁ エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.08 (s, 3H), 0.10 (s, 6H), 0.14 (s, 3H), 0.82-2.02 (m, 16H), 0.90 (s, 18H), 2.14-2.34 (m, 1H), 2.20 (dd, J=18.3, 7.1Hz, 1H), 2.65-2.89 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 4.10 (d, J=6.2Hz, 1H), 4.16 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.26-4.37 (m, 1H), 7.14-7.25 (m, 4H)

IR(neat) : 2929, 2856, 2236, 1746, 1493, 1472, 1464, 1451, 1369, 1336, 1252, 1154,

1100, 1032, 1006, 939, 898, 883, 838, 778, 670, 586 cm⁻¹

(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして、3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-ο-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁α エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 6H), 0.80-2.11 (m, 16H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.24 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.44-2.90 (m, 4H), 3.67 (d, J=15.3Hz, 1H), 3.71 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.04-4.30 (m, 2H), 4.08 (dd, J=6.2, 1.9Hz, 1H), 4.14 (q, J=7.2Hz, 2H), 7.12-7.27 (m, 4H)

IR(neat): 3468, 2929, 2855, 2232, 1736, 1472, 1463, 1451, 1388, 1368, 1336, 1252, 1155, 1103, 1066, 1006, 963, 898, 837, 777, 668 cm⁻¹

および3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-ο-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁β エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.08 (2s, 6H), 0.09 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.84-1.98 (m, 17H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.26-2.38 (m, 1H), 2.73-2.85 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 4.02-4.29 (m, 3H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 7.13-7.28 (m, 4H)

IR(neat): 3436, 2929, 2855, 2233, 1736, 1493, 1472, 1463, 1451, 1369, 1336, 1252, 1155, 1101, 1067, 1006, 939, 898, 837, 777, 699 cm⁻¹

(3) 上記(2)で得た3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-ο-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁α エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を用い、実施例1(4)と実質的に同様にして、9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-ο-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁α エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.08 (2s, 6H), 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.81–1.98 (m, 13H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.10–2.26 (m, 3H), 2.35–2.45 (m, 1H), 2.73–2.84 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.98–4.21 (m, 2H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.24–4.34 (m, 1H), 7.14–7.25 (m, 4H)

IR(neat): 2929, 2856, 2233, 1740, 1493, 1472, 1463, 1451, 1389, 1367, 1336, 1252, 1156, 1100, 1033, 1006, 939, 898, 837, 778, 670 cm⁻¹

(4) 上記(3)で得た化合物を用い、実施例1(5)と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.96–2.55 (m, 19H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.70–2.96 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.98–4.21 (m, 2H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.34–4.44 (m, 1H), 7.14–7.30 (m, 4H)

IR(neat): 3400, 3064, 2979, 2928, 2853, 2236, 1734, 1605, 1493, 1450, 1392, 1369, 1333, 1257, 1157, 1084, 1030, 946, 893, 833, 755, 695, 633, 577 cm⁻¹

実施例20

9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-0-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} (化合物51)

実施例19(4)で得た化合物を用い、実施例2と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.84–1.32 (m, 6H), 1.40–2.00 (m, 10H), 2.10–2.42 (m, 4H), 2.65–2.88 (m, 2H), 3.64 (d, J=15.5Hz, 1H), 3.73 (d, J=15.5Hz, 1H), 3.95–4.07 (m, 1H), 4.13 (dd, J=6.2, 1.9Hz, 1H), 4.28–4.39 (m, 1H), 7.12–7.32 (m, 4H)

IR(neat): 3368, 3019, 2930, 2854, 2236, 1713, 1605, 1493, 1451, 1413, 1240, 1161, 1083, 1008, 946, 894, 832, 756, 668, 616 cm⁻¹

実施例21

9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタ

ノル-2, 6-インター-p-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁α エチルエステル（化合物52）

(1) 実施例1 (2)において、3-カルボエトキシメチルベンジル亜鉛 (II) プロミドの代わりに4-カルボエトキシメチルベンジル亜鉛 (II) プロミドを用い、実施例1 (2)と実質的に同様にして、3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-p-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。引き続き、実施例1 (3)と実質的に同様にして、3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-p-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁α エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.07 (s, 3H), 0.09 (s, 6H), 0.10 (s, 3H), 0.81-2.06 (m, 16H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.42-2.84 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 4.04-4.19 (m, 1H), 4.07 (dd, J=6.2, 1.9Hz, 1H), 4.14 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.25-4.31 (m, 1H), 7.19 (s, 4H)

IR(neat): 3436, 2929, 2855, 2231, 1739, 1515, 1463, 1451, 1388, 1369, 1336, 1252, 1141, 1100, 1062, 1032, 898, 837, 778, 669 cm⁻¹

(2) 上記 (1)で得た化合物を用い、実施例1 (4)と実質的に同様にして、9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-p-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁α エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.08 (s, 6H), 0.09 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.82-2.20 (m, 16H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.33-2.42 (m, 1H), 2.68-2.84 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.96-4.06 (m, 1H), 4.09 (dd, J=6.2, 1.7Hz, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.23-4.31 (m, 1H), 7.14-7.24 (m, 4H)

IR(neat): 2929, 2856, 2233, 1740, 1516, 1472, 1463, 1451, 1386, 1368, 1337, 1253, 1153, 1100, 1068, 1034, 1006, 939, 898, 837, 778, 669 cm⁻¹

(3) 上記(2)で得た化合物を用い、実施例1(5)と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.97-2.42 (m, 18H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.38 (ddd, J=9.9, 6.4, 1.9Hz, 1H), 2.70-2.88 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.97-4.07 (m, 1H), 4.10-4.20 (m, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.33-4.44 (m, 1H), 7.14-7.24 (m, 4H)
IR(KBr): 3376, 2926, 2855, 2234, 1738, 1517, 1453, 1410, 1369, 1338, 1284, 1222, 1155, 1110, 1014, 890, 774, 673, 608, 578 cm⁻¹

実施例2 2

9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-p-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} (化合物53)

実施例2 1(3)で得た化合物を用い、実施例2と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.94-2.42 (m, 20H), 2.69-2.89 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.95-4.06 (m, 1H), 4.14 (dd, J=6.1, 1.6Hz, 1H), 4.31-4.42 (m, 1H), 7.11-7.27 (m, 4H)
IR(neat): 3368, 3013, 2929, 2854, 2236, 1712, 1515, 1450, 1422, 1262, 1153, 1084, 1008, 943, 894, 808, 758, 668, 610 cm⁻¹

実施例2 3

9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-o-フェニレン-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} エチルエステル (化合物34)

(1) 実施例1(2)において、3-カルボエトキシメチルベンジル亜鉛(II)プロミドの代わりに2-カルボエトキシメチルベンジル亜鉛(II)プロミドを用い、(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3S)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシルプロパー-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シク

41

ロペンタン-1-オンの代わりに実施例7(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)と実質的に同様にして、3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-ο-フェニレン-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.06-2.32 (m, 14H), 1.25 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.63-2.88 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 4.15 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.19 (dd, J=6.8, 1.3Hz, 1H), 4.26-4.36 (m, 1H), 7.05-7.27 (m, 4H)

IR(neat): 2956, 2858, 2236, 1746, 1494, 1472, 1464, 1389, 1368, 1331, 1252, 1154, 1099, 1034, 1006, 940, 887, 838, 778, 670, 576 cm⁻¹

(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして、3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-ο-フェニレン-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.20-2.17 (m, 14H), 1.24 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.46-2.90 (m, 3H), 2.71 (d, J=9.0Hz, 1H), 3.65 (d, J=15.3Hz, 1H), 3.73 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.08-4.30 (m, 3H), 4.14 (q, J=7.2Hz, 2H), 7.11-7.28 (m, 4H)

IR(neat): 3468, 2954, 2858, 2230, 1736, 1472, 1388, 1362, 1328, 1253, 1156, 1069, 1006, 940, 838, 777, 670 cm⁻¹

(3) 上記(2)で得た化合物を用い、実施例1(4)と実質的に同様にして、9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-ο-フェニレン-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.20-2.25 (m, 14H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.37 (ddd, J=8.7, 4.7, 1.6Hz, 1H), 2.69-2.86 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.98-4.08 (m, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.19 (dd, J=6.9, 1.6Hz, 1H), 4.23-4.31 (m, 1H), 7.12-7.27

42

(m, 4H)

IR(neat) : 2955, 2930, 2858, 2231, 1740, 1494, 1472, 1463, 1389, 1363, 1330, 1252, 1155, 1095, 1034, 1006, 940, 838, 778, 670 cm⁻¹

(4) 上記(3)で得た化合物を用い、実施例1(5)と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 1.20-2.53 (m, 16H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.39 (ddd, J=9.9, 6.4, 1.7Hz, 1H), 2.76 (ddd, J=14.3, 11.4, 5.4Hz, 1H), 2.89 (ddd, J=14.3, 11.5, 5.5Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.20-4.28 (m, 1H), 4.33-4.43 (m, 1H), 7.10-7.29 (m, 4H)

IR(neat) : 3400, 3065, 2952, 2867, 2235, 1733, 1494, 1450, 1393, 1369, 1327, 1256, 1158, 1094, 1028, 940, 842, 756, 634, 574 cm⁻¹

実施例24

9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インターノフェニレン-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} (化合物35)

実施例23(4)で得た化合物を用い、実施例2と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 1.18-2.40 (m, 17H), 2.35 (ddd, J=10.6, 6.9, 1.8Hz, 1H), 2.66-2.89 (m, 2H), 3.64 (d, J=16.2Hz, 1H), 3.73 (d, J=16.2Hz, 1H), 3.97-4.08 (m, 1H), 4.19-4.38 (m, 2H), 7.13-7.30 (m, 4H)

IR(neat) : 3368, 3020, 2952, 2867, 2236, 1712, 1493, 1451, 1413, 1323, 1240, 1167, 1084, 1025, 940, 756, 669, 616 cm⁻¹

実施例25

9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インターノフェニレン-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} エチルエステル (化合物63)

(1) 実施例1(2)において、3-カルボエトキシメチルベンジル亜鉛(II)プロミドの代わりに2-カルボエトキシメチルベンジル亜鉛(II)プロミドを用い、(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3S)-3-(tert-ブチルジメチルシリコキシ)-3

4 3

—シクロヘキシリプロパー-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンの代わりに実施例5(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)と実質的に同様にして、3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-ο-フェニレン-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.08 (s, 3H), 0.10 (s, 6H), 0.14 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.08-2.08 (m, 15H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.13-2.34 (m, 1H), 2.20 (dd, J=18.2, 6.8Hz, 1H), 2.63-2.88 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.98-4.20 (m, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.25-4.36 (m, 1H), 7.00-7.27 (m, 4H)

IR(neat): 2929, 2857, 2236, 1745, 1493, 1472, 1463, 1368, 1336, 1252, 1154, 1122, 1085, 1033, 1006, 939, 883, 838, 778, 670 cm⁻¹

(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして、3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-ο-フェニレン-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.19-2.11 (m, 18H), 1.24 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.42-2.91 (m, 3H), 2.70 (d, J=8.9Hz, 1H), 3.66 (d, J=15.3Hz, 1H), 3.73 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.07-4.30 (m, 3H), 4.14 (q, J=7.1Hz, 2H), 7.11-7.28 (m, 4H)

IR(neat): 3468, 2929, 2858, 2227, 1737, 1463, 1386, 1362, 1336, 1252, 1084, 1034, 1006, 837, 776, 666, 502 cm⁻¹

(3) 上記(2)で得た化合物を用い、実施例1(4)と実質的に同様にして、9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-ο-フェニレン-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.18-1.99 (m, 15H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.10-2.26 (m, 2H), 2.39 (ddd, J=8.9, 4.8, 1.6Hz, 1H), 2.69-2.86 (m, 2H), 3.66 (s,

4 4

2H), 3.98-4.09 (m, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.17 (dd, J=5.4, 1.6Hz, 1H), 4.24-4.32 (m, 1H), 7.12-7.27 (m, 4H)

IR(neat): 2929, 2857, 2230, 1740, 1494, 1463, 1388, 1363, 1336, 1252, 1155, 1085, 1034, 1006, 940, 837, 777, 670 cm⁻¹

(4) 上記(3)で得た化合物を用い、実施例1(5)と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 1.16-2.47 (m, 20H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.38 (d, J=5.1Hz, 1H), 2.77 (ddd, J=14.3, 11.3, 5.4Hz, 1H), 2.89 (ddd, J=14.3, 11.7, 5.5Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.98-4.27 (m, 2H), 4.33-4.43 (m, 1H), 7.13-7.29 (m, 4H)

IR(neat): 3400, 2924, 2856, 2233, 1734, 1493, 1446, 1369, 1332, 1256, 1157, 1094, 1030, 755 cm⁻¹

実施例2 6

9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-ο-フェニレン-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁α (化合物64)

実施例2 5(4)で得た化合物を用い、実施例2と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 1.20-2.44 (m, 22H), 2.35 (ddd, J=10.9, 6.8, 2.3Hz, 1H), 2.70-2.86 (m, 2H), 3.59-3.80 (m, 2H), 3.98-4.15 (m, 1H), 4.18-4.39 (m, 2H), 7.15-7.29 (m, 4H)

IR(neat): 3368, 3019, 2924, 2857, 2235, 1712, 1493, 1456, 1413, 1239, 1170, 1047, 1014, 942, 756, 668, 616 cm⁻¹

実施例2 7

9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 16, 17, 18, 19, 20-ヘプタノル-2, 5-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシリ-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁α メチルエステル (化合物75)

(1) 実施例1(2)において、3-カルボエトキシメチルベンジル亜鉛(II)プロミドの代わりに3-カルボメトキシメチルフェネチル亜鉛(II)ヨージドを用い、実施例

45

1 (2) と実質的に同様にして、3, 4, 16, 17, 18, 19, 20-ヘプタノル-2, 5-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.72-1.92 (m, 15H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 2.08-2.29 (m, 1H), 2.16 (dd, J=18.1, 1.7Hz, 1H), 2.50-2.74 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.08 (dd, J=6.2, 1.6Hz, 1H), 4.21-4.34 (m, 1H), 7.03-7.28 (m, 4H)

IR(neat): 2930, 2856, 2236, 1746, 1609, 1472, 1463, 1450, 1386, 1339, 1255, 1100, 1007, 940, 898, 838, 778, 700, 670 cm⁻¹

(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして、3, 4, 16, 17, 18, 19, 20-ヘプタノル-2, 5-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.74-2.06 (m, 18H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 2.38-2.59 (m, 2H), 2.64 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.06 (dd, J=6.4, 1.9Hz, 1H), 4.00-4.16 (m, 1H), 4.24-4.32 (m, 1H), 7.05-7.27 (m, 4H)

IR(neat): 3468, 3232, 2929, 2856, 2231, 1743, 1608, 1463, 1450, 1387, 1361, 1337, 1256, 1104, 1067, 1006, 898, 837, 777, 668 cm⁻¹

(3) 上記(2)で得た化合物を用い、実施例1(4)と実質的に同様にして、9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 16, 17, 18, 19, 20-ヘプタノル-2, 5-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.74-1.89 (m, 15H), 0.87 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 2.02-2.22 (m, 3H), 2.29 (ddd, J=8.9, 5.0, 1.6Hz, 1H), 2.63 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.88-4.00 (m, 1H), 4.07 (dd, J=6.3, 1.6Hz, 1H), 4.18-4.30 (m, 1H), 7.02-7.28 (m, 4H)

IR(neat): 2930, 2855, 2232, 1746, 1609, 1472, 1463, 1450, 1362, 1338, 1256, 1152,

4 6

1100, 1007, 962, 940, 898, 837, 778, 700, 669 cm⁻¹

(4) 上記(3)で得た化合物を用い、実施例1(5)と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.88-3.00 (m, 2H), 2.64 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.88-4.01 (m, 1H), 4.13 (dd, J=6.0, 1.8Hz, 1H), 4.28-4.42 (m, 1H), 7.02-7.28 (m, 4H)

IR(neat): 3400, 2928, 2853, 2235, 1740, 1608, 1590, 1489, 1449, 1261, 1203, 1153, 1084, 1013, 951, 893, 771, 700 cm⁻¹

実施例28

9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 16, 17, 18, 19, 20-ヘプタノル-2, 5-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシリ-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} (化合物76)

実施例27(4)で得た化合物を用い、実施例2と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.84-2.32 (m, 2H), 2.51-2.74 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.88-3.98 (m, 1H), 4.07-4.17 (m, 1H), 4.29-4.40 (m, 1H), 7.04-7.28 (m, 4H)

IR(neat): 3368, 2930, 2854, 2236, 1713, 1609, 1590, 1489, 1450, 1408, 1259, 1155, 1084, 1008, 948, 894, 758, 704, 668, 613 cm⁻¹

実施例29

9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 16, 17, 18, 19, 20-ヘプタノル-2, 5-インター-o-フェニレン-15-シクロヘキシリ-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} メチルエステル (化合物77)

(1) 実施例1(2)において、3-カルボエトキシメチルベンジル亜鉛(II)プロミドの代わりに2-カルボメトキシメチルフェネチル亜鉛(II)ヨージドを用い、実施例1(2)と実質的に同様にして、3, 4, 16, 17, 18, 19, 20-ヘプタノル-2, 5-インター-o-フェニレン-15-シクロヘキシリ-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.82-1.92 (m, 15H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 2.10-2.30 (m, 1H), 2.16 (dd, J=18.3, 6.9Hz, 1H), 2.57-2.75 (m, 2H), 3.63 (t, J=7.3Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.08 (dd, J=6.3, 1.5Hz, 1H), 4.24-4.34 (m, 1H), 7.11-7.29 (m, 4H)
IR(neat): 3232, 2929, 2856, 2344, 1746, 1630, 1493, 1463, 1385, 1337, 1252, 1156, 1101, 1036, 1006, 940, 898, 838, 778, 670 cm⁻¹

(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして、3, 4, 16, 17, 18, 19, 20-ヘプタノル-2, 5-インター-ο-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α}メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.80-1.89 (m, 17H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.95-2.06 (m, 1H), 2.42-2.73 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.03-4.17 (m, 1H), 4.07 (dd, J=6.2, 1.9Hz, 1H), 4.24-4.30 (m, 1H), 7.11-7.24 (m, 4H)
IR(neat): 3790, 3228, 2929, 2855, 2366, 1740, 1630, 1462, 1386, 1337, 1294, 1253, 1103, 1063, 1036, 898, 837, 777, 668, 629, 596 cm⁻¹

(3) 上記(2)で得た化合物を用い、実施例1(4)と実質的に同様にして、9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 16, 17, 18, 19, 20-ヘプタノル-2, 5-インター-ο-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α}メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.06 (s, 6H), 0.08 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.80-1.88 (m, 15H), 0.87 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 2.03-2.22 (m, 3H), 2.29 (ddd, J=8.8, 5.1, 1.7Hz, 1H), 2.52-2.70 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.89-4.01 (m, 1H), 4.07 (dd, J=6.3, 1.7Hz, 1H), 4.21-4.29 (m, 1H), 7.11-7.24 (m, 4H)
IR(neat): 2930, 2855, 2232, 1743, 1494, 1472, 1463, 1451, 1389, 1362, 1338, 1253, 1157, 1101, 1006, 961, 940, 898, 837, 778, 670 cm⁻¹

(4) 上記(3)で得た化合物を用い、実施例1(5)と実質的に同様にして、標記化

合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.84-2.34 (m, 21H), 2.66 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.90-4.00 (m, 1H), 4.11 (dd, J=6.0, 1.8Hz, 1H), 4.31-4.42 (m, 1H), 7.12-7.28 (m, 4H)

IR(neat): 3400, 3021, 2929, 2853, 2236, 1735, 1493, 1450, 1336, 1260, 1205, 1159, 1084, 1012, 950, 894, 834, 752, 693, 578 cm⁻¹

実施例 3 0

9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 16, 17, 18, 19, 20-ヘプタノル-2, 5-インター-ο-フェニレン-15-シクロヘキシリ-13, 14-ジデヒドロ-P G F₁α (化合物 78)

実施例 2 9 (4) で得た化合物を用い、実施例 2 と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.82-1.88 (m, 15H), 2.03-2.33 (m, 3H), 2.28 (ddd, J=10.1, 6.6, 1.5Hz, 1H), 2.56-2.74 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.84-4.60 (m, 5H), 4.07 (dd, J=6.3, 1.5Hz, 1H), 7.13-7.27 (m, 4H)

IR(KBr): 3403, 2925, 2856, 2234, 1698, 1493, 1450, 1415, 1341, 1280, 1243, 1210, 1176, 1114, 1086, 1004, 952, 912, 893, 798, 750, 711, 680, 581 cm⁻¹

実施例 3 1

9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 5, 6, 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-2, 7-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシリ-13, 14-ジデヒドロ-P G F₁α メチルエステル (化合物 25)

(1) 実施例 1 (2)において、3-カルボエトキシメチルベンジル亜鉛 (II) プロミドの代わりに3-カルボメトキシメチルフェニル亜鉛 (II) ヨージドを用い、実施例 1

(2) と実質的に同様にして、3, 4, 5, 6, 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-2, 7-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシリ-13, 14-ジデヒドロ-P G E₁ メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.04 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.69-1.89 (m, 15H), 0.87 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 2.16 (dd, J=18.0, 6.4Hz, 1H),

2.49–2.60 (m, 1H), 2.63–2.79 (m, 2H), 2.96 (dd, J=14.9, 7.3Hz, 1H), 3.16 (dd, J=14.9, 5.4Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.71 (d, J=17.0Hz, 1H), 3.78 (d, J=17.0Hz, 1H), 4.00 (dd, J=6.3, 1.3Hz, 1H), 4.23–4.37 (m, 1H), 7.05–7.42 (m, 4H)

IR(neat) : 2930, 2856, 2236, 1746, 1609, 1494, 1472, 1463, 1452, 1436, 1362, 1339, 1252, 1157, 1006, 939, 898, 879, 838, 779, 670, 578 cm⁻¹

(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして、3, 4, 5, 6, 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-2, 7-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.76–2.08 (m, 14H), 0.90 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 2.54–2.77 (m, 2H), 2.92 (dd, J=14.1, 4.8Hz, 1H), 3.01 (dd, J=14.1, 10.5Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.84–3.94 (m, 1H), 3.74 (d, J=15.7Hz, 1H), 3.84 (d, J=15.7Hz, 1H), 4.09 (dd, J=6.2, 1.6Hz, 1H), 4.22–4.34 (m, 1H), 7.04–7.36 (m, 4H)

IR(neat) : 3523, 2929, 2855, 2231, 1741, 1495, 1472, 1463, 1451, 1388, 1361, 1338, 1255, 1160, 1103, 1006, 938, 898, 837, 778, 668 cm⁻¹

(3) 上記(2)で得た化合物を用い、実施例1(4)と実質的に同様にして、9-デオキシ-9 β -クロロ-3, 4, 5, 6, 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-2, 7-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.05 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.64–1.84 (m, 11H), 0.86 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 2.00–2.46 (m, 1H), 2.90 (dd, J=14.6, 6.5Hz, 1H), 3.04 (dd, J=14.6, 5.3Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.72 (d, J=15.5Hz, 1H), 3.77 (d, J=15.5Hz, 1H), 3.91–4.04 (m, 2H), 4.21–4.29 (m, 1H), 7.05–7.30 (m, 4H)

IR(neat) : 2930, 2855, 2235, 1745, 1495, 1472, 1463, 1452, 1389, 1362, 1338, 1253,

50

1158, 1100, 1006, 963, 939, 898, 837, 778, 669 cm⁻¹

(4) 上記(3)で得た化合物を用い、実施例1(5)と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.84-2.48 (m, 17H), 2.86 (dd, J=14.3, 7.2Hz, 1H), 3.07 (dd, J=14.3, 5.2Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.73 (d, J=15.9Hz, 1H), 3.81 (d, J=15.9Hz, 1H), 3.90-4.07 (m, 2H), 4.26-4.38 (m, 1H), 7.15-7.36 (m, 4H)
 IR(neat): 3400, 2929, 2853, 2236, 1735, 1494, 1450, 1336, 1262, 1160, 1083, 1010, 957, 893, 870, 834, 758, 694, 577 cm⁻¹

実施例32

9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 5, 6, 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-2, 7-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁α (化合物26)

実施例31(4)で得た化合物を用い、実施例2と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.83-1.85 (m, 14H), 2.12-2.51 (m, 3H), 2.78-3.58 (m, 2H), 2.86 (dd, J=14.3, 7.4Hz, 1H), 3.08 (dd, J=14.3, 5.3Hz, 1H), 3.75 (d, J=16.2Hz, 1H), 3.82 (d, J=16.2Hz, 1H), 3.94-4.07 (m, 1H), 3.97 (dd, J=6.1, 1.7Hz, 1H), 4.25-4.37 (m, 1H), 7.13-7.31 (m, 4H)

IR(neat): 3339, 2929, 2856, 2240, 1698, 1526, 1453, 1331, 1144, 1114, 1011, 892, 756, 695, 622, 572 cm⁻¹

実施例33

9-デオキシ-9α-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-o-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁β エチルエステル (化合物91)

(1) 実施例19(2)で得た3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-o-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒ

5 1

ドロ- $\text{PGF}_1\beta$ エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル)を用い、実施例1(4)と実質的に同様にして、9-デオキシ-9 α -クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-ο-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ- $\text{PGF}_1\beta$ エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.09 (s, 6H), 0.81-2.09 (m, 15H), 0.89 (s, 18H), 1.25 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.47-2.89 (m, 4H), 3.64 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 3.73 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 4.08 (dd, $J=6.1, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.15 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.20 (ddd, $J=8.3, 6.9, 3.7\text{Hz}$, 1H), 4.36-4.43 (m, 1H), 7.09-7.30 (m, 4H)

IR(neat): 2929, 2856, 2234, 1738, 1494, 1472, 1463, 1452, 1368, 1336, 1252, 1157, 1102, 1032, 1006, 939, 887, 837, 777, 668, 629 cm^{-1}

(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(5)と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 0.94-1.34 (m, 6H), 1.25 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.44-2.34 (m, 11H), 2.59-2.87 (m, 4H), 3.64 (d, $J=15.4\text{Hz}$, 1H), 3.72 (d, $J=15.4\text{Hz}$, 1H), 4.10-4.20 (m, 1H), 4.15 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.23-4.33 (m, 1H), 4.44-4.50 (m, 1H), 7.14-7.28 (m, 4H)

IR(neat): 3385, 3062, 2927, 2853, 2236, 1732, 1493, 1450, 1369, 1333, 1258, 1158, 1095, 1030, 893, 835, 756, 692, 630, 576 cm^{-1}

実施例3 4

9-デオキシ-9 α -クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-ο-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ- $\text{PGF}_1\beta$ (化合物92)

実施例3 3(2)で得た化合物を用い、実施例2と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 0.78-2.30 (m, 5H), 2.52-2.88 (m, 4H), 3.59 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 3.74 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 4.07-4.28 (m, 2H), 4.45-4.53 (m, 1H), 4.65-6.20 (br s, 3H), 7.07-7.40 (m, 4H)

IR(neat): 3383, 3020, 2928, 2854, 2237, 1714, 1493, 1451, 1415, 1260, 1163, 1082,

1006, 893, 834, 756, 668, 616 cm⁻¹

実施例 35

9-デオキシ-9 β-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-(3-メチルフェニレン)-15-シクロヘキシリ-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} エチルエステル (化合物42)

(1) 実施例1(2)において、3-カルボエトキシメチルベンジル亜鉛(II)プロミドの代わりに3-カルボエトキシメチル-5-メチルベンジル亜鉛(II)プロミドを用い、実施例1(2)と実質的に同様にして、3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-(3-メチルフェニレン)-15-シクロヘキシリ-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.80-2.39 (m, 14H), 0.90 (s, 18H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.59-2.81 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 4.09 (dd, J=6.4, 1.7Hz, 1H), 4.14 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.26-4.35 (m, 1H), 6.88-6.97 (m, 3H)

IR(neat): 2930, 2857, 2237, 1746, 1606, 1472, 1463, 1368, 1338, 1252, 1110, 1036, 1006, 939, 898, 882, 839, 778, 670, 578 cm⁻¹

(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして、3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-(3-メチルフェニレン)-15-シクロヘキシリ-13, 14-ジデヒドロ-PGF_{1α} エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 6H), 0.11 (s, 3H), 0.76-2.06 (m, 16H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.44-2.80 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 4.00-4.20 (m, 1H), 4.07 (dd, J=6.3, 1.9Hz, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.25-4.32 (m, 1H), 6.83-6.97 (m, 3H)

IR(neat): 3529, 2929, 2856, 2232, 1738, 1605, 1472, 1463, 1388, 1368, 1251, 1138, 1101, 1066, 1006, 963, 939, 898, 837, 777, 668 cm⁻¹

(3) 上記(2)で得た化合物を用い、実施例1(4)と実質的に同様にして、9-デオキシ-9 β -クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-(3-メチルフェニレン)-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.08 (s, 6H), 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.80-2.22 (m, 16H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.37 (ddd, J=8.9, 4.7, 1.8Hz, 1H), 2.62-2.80 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.95-4.09 (m, 1H), 4.09 (dd, J=6.2, 1.8Hz, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.23-4.32 (m, 1H), 6.86-6.99 (m, 3H)

IR(neat): 2929, 2856, 2234, 1740, 1606, 1472, 1463, 1366, 1338, 1252, 1152, 1099, 1069, 1037, 1006, 939, 898, 837, 778, 669 cm⁻¹

(4) 上記(3)で得た化合物を用い、実施例1(5)と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.82-3.35 (m, 21H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.94-4.05 (m, 1H), 4.07-4.20 (m, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.23-4.44 (m, 1H), 6.85-7.01 (m, 3H)

IR(neat): 3384, 2926, 2854, 2236, 1732, 1605, 1451, 1369, 1296, 1255, 1152, 1085, 1033, 893, 858, 774, 703, 578 cm⁻¹

実施例36

9-デオキシ-9 β -クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-(3-メチルフェニレン)-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α (化合物43)

実施例35(4)で得た化合物を用い、実施例2と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.94-2.40 (m, 17H), 2.37 (s, 3H), 2.67-2.84 (m, 2H),

54

3.58 (s, 2H), 3.94–4.90 (m, 5H), 4.17 (dd, J=6.1, 1.7Hz, 1H), 6.89–6.99 (m, 3H)
 IR(neat) : 3333, 2926, 2852, 2237, 1708, 1606, 1456, 1412, 1372, 1290, 1223, 1145,
 1114, 1020, 894, 850, 773, 711, 692, 646 cm⁻¹

実施例 3 7

9-デオキシ-9 β-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-P G F₁α メチルエステル (化合物48)

実施例2で得た化合物(330mg)のメタノール(7.9ml)溶液に、濃硫酸を触媒量加え室温で5日間攪拌した。反応液を飽和重曹水に加え、n-ヘキサン：酢酸エチル(1:1)抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル=2:1)で精製し、標記化合物(310mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.95–1.36 (m, 5H), 1.46–2.07 (m, 9H), 2.13–2.42 (m, 4H), 2.37 (ddd, J=9.8, 6.4, 1.9Hz, 1H), 2.70–2.90 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.95–4.06 (m, 1H), 4.17 (dt, J=1.9, 5.4Hz, 1H), 4.38 (ddd, J=12.9, 6.4, 3.7Hz, 1H), 7.06–7.18 (m, 3H), 7.25 (t, J=7.5Hz, 1H)

IR(neat) : 3385, 2927, 2853, 2236, 1738, 1608, 1590, 1489, 1449, 1336, 1263, 1203, 1152, 1084, 1013, 893, 773, 716, 700 cm⁻¹

実施例 3 8

9-デオキシ-9 β-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-P G F₁α イソプロピルエステル (化合物45)

実施例37において、メタノールの代わりにイソプロパノールを用い、実施例37と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.97–1.34 (m, 5H), 1.23 (d, J=6.2Hz, 6H), 1.42–2.06 (m, 9H), 2.11–2.42 (m, 4H), 2.37 (ddd, J=9.8, 6.4, 1.8Hz, 1H), 2.70–2.89 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.95–4.06 (m, 1H), 4.12–4.21 (m, 1H), 4.32–4.43 (m, 1H), 5.01 (sept, J=6.2Hz, 1H), 7.07–7.29 (m, 4H)

IR(neat) : 3389, 2981, 2928, 2854, 2236, 1731, 1608, 1590, 1490, 1451, 1374, 1263, 1146, 1107, 1012, 972, 894, 830, 774, 700 cm⁻¹

実施例 3 9

9-デオキシ-9 β-クロロ-6-チア-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシル-PGF_{1α} エチルエステル (化合物 5 5)

(1) 実施例 1 (1) で得た (3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3S)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシルプロパー-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ) シクロ pentan-1-オン (4. 64 g) のトルエン (24 mL) 溶液に 3-メルカプトフェニル酢酸 エチルエステル (1. 32 g) を加え、室温で 1 週間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た残渣をシリカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 25 : 1) で精製して、6-チア-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシル-PGE₁ エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル) (980 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.05 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.72-1.90 (m, 11H), 0.87 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 1.12 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.23 (dd, J=18.1, 4.9Hz, 1H), 2.41-2.55 (m, 1H), 2.72 (dd, J=18.1, 6.1Hz, 1H), 3.07-3.39 (m, 1H), 3.14 (dd, J=13.3, 8.6Hz, 1H), 3.33 (dd, J=13.3, 4.7Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 4.05 (dd, J=6.4, 1.7Hz, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.35-4.42 (m, 1H), 7.06-7.32 (m, 4H)

IR(neat) : 2929, 2856, 2236, 1746, 1594, 1575, 1472, 1464, 1451, 1389, 1368, 1336, 1253, 1101, 1065, 1033, 1006, 940, 898, 837, 778, 689 cm⁻¹

(2) 上記 (1) で得た化合物を用い、実施例 1 (3) と実質的に同様にして、6-チア-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシル-PGF_{1α} エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.07 (s, 3H), 0.09 (2s, 6H), 0.10 (s, 3H), 0.73-2.15

5 6

(m, 14H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.26 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.46-2.67 (m, 2H), 3.14-3.31 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 4.04-4.29 (m, 3H), 4.15 (q, J=7.1Hz, 2H), 7.02-7.30 (m, 4H)

IR(neat) : 3514, 2929, 2855, 2232, 1740, 1593, 1574, 1472, 1451, 1389, 1369, 1336, 1252, 1100, 1062, 1006, 965, 926, 898, 837, 778, 688 cm⁻¹

(3) 上記(2)で得た化合物を用い、実施例1(4)と実質的に同様にして、9-デオキシ-9β-クロロ-6-チア-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシリ-P G F₁α エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.81-1.89 (m, 11H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.25 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.12-2.22 (m, 2H), 2.38-2.44 (m, 1H), 2.62 (ddd, J=8.9, 4.7, 1.7Hz, 1H), 3.16-3.30 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 4.07 (dd, J=6.2, 1.7Hz, 1H), 4.10-4.31 (m, 2H), 4.15 (q, J=7.1Hz, 2H), 7.08-7.32 (m, 4H)

IR(neat) : 2929, 2856, 2235, 1740, 1594, 1575, 1472, 1450, 1389, 1362, 1337, 1252, 1155, 1100, 1034, 1006, 927, 898, 837, 778, 688 cm⁻¹

(4) 上記(3)で得た化合物を用い、実施例1(5)と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.89-2.52 (m, 16H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.61 (ddd, J=9.6, 6.1, 1.9Hz, 1H), 3.17-3.32 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 4.08-4.27 (m, 2H), 4.16 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.32-4.41 (m, 1H), 7.08-7.32 (m, 4H)

IR(neat) : 3400, 2980, 2928, 2853, 2236, 1733, 1593, 1574, 1476, 1450, 1428, 1369, 1256, 1154, 1084, 1030, 894, 833, 761, 690, 578 cm⁻¹

実施例40

9-デオキシ-9β-クロロ-6-チア-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシリ-P G F

α (化合物 5 6)

実施例 3 9 (4) で得た化合物を用い、実施例 2 と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 0.89–1.87 (m, 11H), 2.14–2.48 (m, 3H), 2.55 (ddd, $J=9.9, 6.5, 1.9\text{Hz}$, 1H), 3.13 (dd, $J=14.1, 5.4\text{Hz}$, 1H), 3.28 (dd, $J=14.1, 5.1\text{Hz}$, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.94–4.67 (m, 5H), 4.11 (dd, $J=6.1, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.05–7.42 (m, 4H)

IR(neat): 3368, 2928, 2853, 2237, 1712, 1593, 1574, 1476, 1450, 1261, 1154, 1083, 894, 832, 758, 689, 613 cm^{-1}

実施例 4 1

9-デオキシ-9 β -クロロ-6-チア-3, 4, 16, 17, 18, 19, 20-ヘプタノル-2, 5-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシル-P G F₁ α エチルエステル (化合物 8 1)

(1) 実施例 3 9 (1)において、3-メルカプトフェニル酢酸 エチルエステルの代わりに3-メルカプトメチルフェニル酢酸 エチルエステルを用い、実施例 3 9 (1)と実質的に同様にして、6-チア-3, 4, 16, 17, 18, 19, 20-ヘプタノル-2, 5-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシル-P G E₁ エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.73–1.93 (m, 11H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.25 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.21 (dd, $J=17.9, 6.1\text{Hz}$, 1H), 2.43–2.53 (m, 1H), 2.66–2.87 (m, 3H), 3.12–3.19 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.68 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 3.74 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 4.08 (dd, $J=5.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.15 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.29–4.39 (m, 1H), 7.13–7.34 (m, 4H)

IR(neat): 2929, 2856, 2236, 1747, 1608, 1472, 1464, 1449, 1369, 1337, 1256, 1149, 1110, 1065, 1033, 1006, 940, 898, 838, 778, 712, 670, 588 cm^{-1}

(2) 上記 (1) で得た化合物を用い、実施例 1 (3) と実質的に同様にして、6-チア-3, 4, 16, 17, 18, 19, 20-ヘプタノル-2, 5-インター-m-フ

エニレン-1 5-シクロヘキシル-PGF₁*α* エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.78-2.15 (m, 14H), 0.87 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.44-2.59 (m, 2H), 2.67-2.79 (m, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.72 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.77 (d, J=13.5Hz, 1H), 4.03-4.26 (m, 2H), 4.07 (dd, J=6.5, 1.8Hz, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 7.10-7.25 (m, 4H)

IR(neat): 3468, 2929, 2855, 2232, 1739, 1608, 1472, 1449, 1387, 1337, 1256, 1110, 1062, 927, 898, 838, 778, 710, 669 cm⁻¹

(3) 上記(2)で得た化合物を用い、実施例1(4)と実質的に同様にして、9-デオキシ-9β-クロロ-6-チア-3, 4, 16, 17, 18, 19, 20-ヘプタノール-2, 5-インター-m-フェニレン-1 5-シクロヘキシル-PGF₁*α* エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.80-1.90 (m, 11H), 0.87 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.13-2.39 (m, 3H), 2.53-2.61 (m, 3H), 2.68 (dd, J=13.4, 3.7Hz, 1H), 2.75 (dd, J=13.4, 3.7Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 4.05-4.21 (m, 1H), 4.08 (dd, J=6.1, 1.7Hz, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.23-4.31 (m, 1H), 7.13-7.32 (m, 4H)

IR(neat): 2929, 2855, 2235, 1740, 1608, 1472, 1447, 1389, 1362, 1338, 1256, 1154, 1100, 1034, 1006, 962, 898, 838, 778, 710, 670 cm⁻¹

(4) 上記(3)で得た化合物を用い、実施例1(5)と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.94-2.42 (m, 16H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.53 (ddd, J=9.7, 6.2, 1.8Hz, 1H), 2.68-2.79 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 4.07-4.22 (m, 1H), 4.16 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.31-4.41 (m, 1H), 7.13-7.32 (m, 4H)

IR(neat): 3400, 2980, 2929, 2853, 2236, 1734, 1608, 1590, 1489, 1447, 1370, 1262, 1154, 1085, 1030, 894, 758, 711, 579 cm⁻¹

実施例 4 2

9-デオキシ-9β-クロロ-6-チア-3, 4, 16, 17, 18, 19, 20-ヘプタノル-2, 5-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシリ-PGF_{1α}
 (化合物 8 2)

実施例 4 1 (4) で得た化合物を用い、実施例 2 と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.94-1.88 (m, 14H), 2.08-2.38 (m, 3H), 2.45 (ddd, J=9.6, 6.5, 1.9Hz, 1H), 2.63 (dd, J=13.3, 5.5Hz, 1H), 2.74 (dd, J=13.3, 5.5Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 4.03-4.17 (m, 2H), 4.28-4.37 (m, 1H), 7.08-7.36 (m, 4H)

IR(neat): 3368, 2928, 2853, 2236, 1712, 1608, 1590, 1489, 1449, 1413, 1262, 1154, 1084, 1007, 958, 894, 758, 708, 668, 614 cm⁻¹

実施例 4 3

9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシリ-PGF_{1α} エチルエステル (化合物 1 3)

(1) (1E, 3S)-1-ヨード-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシリ-1-プロパン (2. 66 g) をエーテル 28m1 に溶解し、-78℃で tert-ブチルリチウム (1. 7M, ペンタン溶液、8. 24m1) を加え、同温度にて 1 時間攪拌後、リチウム 2-チエニルシアノキュープレート (0. 25M, テトラヒドロフラン溶液、39. 2m1) を加え、さらに同温度にて 20 分間攪拌の後、(4R)-2-(N, N-ジエチルアミノ)メチル-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタ-2-エン-1-オン (0. 25M, エーテル溶液、28m1) を加え、攪拌しながら 1. 5 時間かけて 0℃まで昇温した。反応液をヘキサン (70m1) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (105m1) を加え、ヘキサンで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後乾燥、濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチルエステル = 30 : 1) により精製し、(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(1

60

E, 3S) - 3 - (tert-ブチルジメチルシロキシ) - 3 - シクロヘキシル - 1 - プロペニル] - 4 - (tert-ブチルジメチルシロキシ) シクロペンタン - 1 - オン (910 mg) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.00 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.73-1.89 (m, 11H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 2.33 (dd, J=17.9, 6.3Hz, 1H), 2.65 (dd, J=17.9, 6.3Hz, 1H), 3.27-3.91 (m, 2H), 4.07-4.20 (m, 1H), 5.25 (dd, J=2.5, 1.0Hz, 1H), 5.47 (ddd, J=15.9, 7.2, 0.8Hz, 1H), 5.61 (dd, J=15.5, 5.1Hz, 1H), 6.12 (dd, J=2.9, 1.0Hz, 1H)

IR(neat): 2954, 2929, 2856, 1734, 1642, 1472, 1451, 1388, 1361, 1253, 1113, 1071, 1006, 973, 943, 923, 900, 837, 776, 690 cm⁻¹

(2) 実施例1(2)において、(3R, 4R) - 2 - メチレン - 3 - [(3S) - 3 - (tert-ブチルジメチルシロキシ) - 3 - シクロヘキシルプロパー - 1 - イニル] - 4 - (tert-ブチルジメチルシロキシ) シクロペンタン - 1 - オンの代わりに上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)と実質的に同様にして、3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20 - オクタノル - 2, 6 - インター - m - フェニレン - 15 - シクロヘキシル - PGE₁ エチルエステル 11, 15 - ピス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; -0.01 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.78-2.06 (m, 14H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.25 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.21 (dd, J=18.3, 7.8Hz, 1H), 2.45-2.87 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.81-3.89 (m, 1H), 4.04-4.19 (m, 1H), 4.14 (q, J=7.1Hz, 2H), 5.49 (dd, J=15.4, 6.8Hz, 1H), 5.57 (dd, J=15.4, 4.9Hz, 1H), 7.03-7.28 (m, 4H)

IR(neat): 2929, 2856, 1744, 1609, 1472, 1463, 1450, 1368, 1252, 1152, 1098, 1034, 1006, 973, 940, 881, 838, 776, 700, 670 cm⁻¹

(3) 上記(2)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして、3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20 - オクタノル - 2, 6 - インター - m - フェニレン - 15 - シクロヘキシル - PGF_{1α} エチルエステル 11, 15 - ピス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

6 1

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; -0.02 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.06 (s, 6H), 0.74-2.06 (m, 16H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.25 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.56 (d, J=3.9Hz, 1H), 2.20-2.33 (m, 2H), 2.49-2.62 (m, 1H), 2.70-2.84 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.70-3.81 (m, 1H), 4.02-4.22 (m, 2H), 4.14 (q, J=7.1Hz, 2H), 5.30 (dd, J=15.5, 8.4Hz, 1H), 5.41 (dd, J=15.5, 6.3Hz, 1H), 7.06-7.27 (m, 4H)

IR(neat): 3523, 2929, 2855, 1740, 1608, 1472, 1463, 1450, 1388, 1368, 1255, 1100, 1060, 1032, 1005, 973, 837, 775, 701, 668 cm⁻¹

(4) 上記(3)で得た化合物を用い、実施例1(4)と実質的に同様にして、9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシル-P G F₁α エチルエステル11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; -0.01 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.79-1.96 (m, 14H), 0.87 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.25 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.05-2.31 (m, 3H), 2.54-2.86 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.75-3.85 (m, 1H), 4.02-4.20 (m, 2H), 4.15 (q, J=7.1Hz, 2H), 5.37-5.52 (m, 2H), 7.03-7.27 (m, 4H)

IR(neat): 2929, 2856, 1740, 1609, 1472, 1463, 1450, 1388, 1362, 1255, 1097, 1034, 1006, 974, 940, 899, 837, 776, 700, 670 cm⁻¹

(5) 上記(4)で得た化合物を用い、実施例1(5)と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.84-2.36 (m, 19H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.60-2.84 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.77-3.87 (m, 1H), 4.04-4.19 (m, 2H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 5.50 (dd, J=15.1, 7.6Hz, 1H), 5.59 (dd, J=15.1, 6.3Hz, 1H), 7.03-7.28 (m, 4H)
IR(neat): 3368, 2925, 2853, 1735, 1608, 1590, 1449, 1401, 1369, 1256, 1152, 1084, 1032, 972, 892, 768, 701 cm⁻¹

実施例4 4

9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-m-フェニレン-15-シクロヘキシル-P G F₁α (化合物15)

実施例4 3(5)で得た化合物を用い、実施例2と実質的に同様にして、標記化合物

62

を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.84-2.98 (m, 22H), 3.61 (s, 2H), 3.75-3.94 (m, 1H), 4.02-4.18 (m, 2H), 5.28-5.61 (m, 2H), 7.04-7.30 (m, 4H)

IR(neat): 3368, 2925, 2853, 1712, 1609, 1489, 1449, 1402, 1260, 1153, 1084, 1000, 974, 892, 758, 703, 616 cm⁻¹

実施例45

9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-ο-フェニレン-15-シクロヘキシリ- PGF_{1α} エチルエステル (化合物18)

(1) 実施例1(2)において、3-カルボエトキシメチルベンジル亜鉛(II)プロミドの代わりに2-カルボエトキシメチルベンジル亜鉛(II)プロミドを用い、(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3S)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシリルプロパー-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロ pentan-1-オンの代わりに実施例43(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)と実質的に同様にして、3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-ο-フェニレン-15-シクロヘキシリ- PG E₁ エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; -0.01 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.67-2.09 (m, 14H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H); 1.25 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.21 (dd, J=18.4, 8.2Hz, 1H), 2.48-2.76 (m, 3H), 2.83 (ddd, J=13.7, 11.3, 5.4Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.82-3.92 (m, 1H), 4.06-4.21 (m, 1H), 4.15 (q, J=7.1Hz, 2H), 5.51 (dd, J=15.7, 7.3Hz, 1H), 5.60 (dd, J=15.7, 5.0Hz, 1H), 7.09-7.30 (m, 4H)

IR(neat): 2929, 2856, 1741, 1472, 1451, 1368, 1334, 1252, 1155, 1100, 1032, 1006, 973, 940, 923, 883, 838, 776, 670 cm⁻¹

(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして、3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-ο-フェニレン-15-シクロヘキシリ- PG F_{1α} エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; -0.01 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.80-1.98 (m, 16H), 0.87 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.24 (t, J=7.1Hz, 3H),

6 3

2.21-2.32 (m, 1H), 2.46-2.61 (m, 1H), 2.78-2.91 (m, 2H), 3.65 (d, J=15.3Hz, 1H), 3.70 (d, J=15.3Hz, 1H), 3.73-3.80 (m, 1H), 4.02-4.08 (m, 1H), 4.14 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.18-4.27 (m, 1H), 5.32 (dd, J=15.4, 8.5Hz, 1H), 5.42 (dd, J=15.4, 5.9Hz, 1H), 7.09-7.24 (m, 4H)

IR(neat) : 3436, 3118, 2929, 2855, 1736, 1472, 1451, 1386, 1255, 1155, 1085, 973, 899, 837, 776 cm⁻¹

(3) 上記(2)で得た化合物を用い、実施例1(4)と実質的に同様にして、9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-ο-フェニレン-15-シクロヘキシリル-PGF_{1α}エチルエステル11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; -0.01 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.78-1.98 (m, 14H), 0.87 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.06-2.32 (m, 3H), 2.57-2.91 (m, 2H), 3.63 (d, J=15.2Hz, 1H), 3.65 (d, J=15.2Hz, 1H), 3.76-3.85 (m, 1H), 4.04-4.21 (m, 1H), 4.16 (q, J=7.1Hz, 2H), 5.22-5.56 (m, 2H), 7.10-7.28 (m, 4H)

IR(neat) : 3118, 2929, 2856, 1740, 1472, 1463, 1451, 1386, 1253, 1155, 1097, 1032, 1006, 974, 899, 837, 776, 670 cm⁻¹

(4) 上記(3)で得た化合物を用い、実施例1(5)と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.82-2.38 (m, 19H), 1.25 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.61-2.90 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.78-3.88 (m, 1H), 4.08-4.21 (m, 2H), 4.15 (q, J=7.1Hz, 2H), 5.40-5.67 (m, 2H), 7.12-7.27 (m, 4H)

IR(neat) : 3368, 2925, 2852, 1734, 1493, 1450, 1368, 1256, 1157, 1095, 1030, 972, 892, 755 cm⁻¹

実施例4 6

9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-ο-フェニレン-15-シクロヘキシリル-PGF_{1α} (化合物19)

実施例4 5(4)で得た化合物を用い、実施例2と実質的に同様にして、標記化合物

64

を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.78–2.89 (m, 22H), 3.59 (d, J=16.1Hz, 1H), 3.71 (d, J=16.1Hz, 1H), 3.85–3.97 (m, 1H), 4.05–4.34 (m, 2H), 5.36–5.68 (m, 2H), 7.13–7.27 (m, 4H)

IR(neat): 3400, 2929, 1714, 1494, 1450, 1385, 1262, 1073, 757, 616 cm⁻¹

実施例47

(13Z)-9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-ο-フェニレン-15-シクロヘキシル-P G F₁α エチルエステル (化合物93)

水素雰囲気下、実施例19で得た化合物 (100mg) および10%パラジウム-活性炭 (7mg) のエタノール (4ml) 溶液を室温で15分間攪拌した。反応液を濾過、濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) で精製して、標記化合物 (59mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.81–2.03 (m, 15H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.18–2.37 (m, 2H), 2.50–2.82 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 4.05–4.20 (m, 3H), 4.14 (q, J=7.2Hz, 2H), 5.36–5.47 (m, 1H), 5.61 (dd, J=11.0, 8.9Hz, 1H), 7.12–7.28 (m, 3H)

実施例48

9-デオキシ-9β-クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-ο-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジヒドロ-P G F₁α (化合物3)

(1) 実施例43(1)において、(1E, 3S)-1-ヨード-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシル-1-プロパンの代わりに、(3R)-1-ヨード-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシルプロパンを用いて、実施例43(1)と実質的に同様にして、(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3R)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシル-1-プロピル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.02 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.55–1.85 (m, 15H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 2.24–2.38 (m, 1H), 2.53–2.72 (m, 1H), 2.62 (dd, J=18.1, 5.9Hz, 1H), 3.37–3.49 (m, 1H), 4.06–4.17 (m, 1H),

5.27-5.32 (m, 1H), 6.08 (d, J=2.2Hz, 1H)

IR(neat) : 2954, 2929, 2856, 1734, 1642, 1473, 1463, 1362, 1256, 1089, 1072, 1006, 939, 836, 775, 670 cm⁻¹

(2) 実施例1(2)において、3-カルボエトキシメチルベンジル亜鉛(II)プロミドの代わりに2-カルボエトキシメチルベンジル亜鉛(II)プロミドを用い、(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3S)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシルプロパー-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンの代わりに上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)と実質的に同様にして、3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-0-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジヒドロ-PGE₁ エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.02 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.78-1.98 (m, 19H), 0.89 (s, 18H), 1.25 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.19 (dd, J=18.1, 6.0Hz, 1H), 2.53-2.85 (m, 2H), 2.60 (dd, J=18.1, 6.3Hz, 1H), 3.34-3.44 (m, 1H), 3.64 (d, J=15.5Hz, 1H), 3.69 (d, J=15.5Hz, 1H), 4.02-4.20 (m, 1H), 4.15 (q, J=7.1Hz, 2H), 7.11-7.27 (m, 4H)

IR(neat) : 2929, 2855, 1741, 1472, 1463, 1367, 1332, 1253, 1155, 1104, 1072, 1034, 1006, 939, 876, 836, 774, 669 cm⁻¹

(3) 上記(2)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして、3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-0-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジヒドロ-PGF_{1α} エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.02 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.78-2.06 (m, 20H), 0.87 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 1.24 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.55 (ddd, J=13.7, 11.0, 5.5Hz, 1H), 2.88 (ddd, J=13.7, 11.3, 4.7Hz, 1H), 3.07 (d, J=10.6Hz, 1H), 3.31-3.40 (m, 1H), 3.66 (d, J=15.3Hz, 1H), 3.75 (d, J=15.3Hz, 1H), 3.95-4.01 (m, 1H), 4.07-4.26 (m, 1H), 4.14 (q, J=7.2Hz, 2H), 7.11-7.27 (m, 4H)

IR(neat) : 3524, 2929, 2855, 1737, 1498, 1472, 1463, 1451, 1387, 1367, 1331, 1255,

1155, 1088, 1071, 1032, 1006, 872, 836, 774, 666 cm⁻¹

(4) 上記(3)で得た化合物を用い、実施例1(4)と実質的に同様にして、9-デオキシ-9 β -クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-0-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジヒドロ-P G F₁ α エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得、引き続き、実施例1(5)と実質的に同様にして、9-デオキシ-9 β -クロロ-3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノル-2, 6-インター-0-フェニレン-15-シクロヘキシル-13, 14-ジヒドロ-P G F₁ α エチルエステルを得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.90-1.97 (m, 21H), 1.25 (d, J=7.2Hz, 3H), 2.16 (ddd, J=13.7, 7.6, 5.9Hz, 1H), 2.21 (ddd, J=13.7, 6.9, 4.8Hz, 1H), 2.64-2.84 (m, 2H), 3.30-3.48 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 4.07-4.20 (m, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 7.12-7.29 (m, 4H)

IR(neat): 3384, 2926, 2854, 1732, 1494, 1450, 1385, 1368, 1335, 1258, 1157, 1096, 1030, 892, 753 cm⁻¹

(5) 上記(4)で得た化合物を用い、実施例2と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.85-1.90 (m, 21H), 2.17 (dd, J=7.2, 5.8Hz, 1H), 2.65 (ddd, J=13.8, 10.9, 5.5Hz, 1H), 2.76 (ddd, J=13.8, 10.9, 6.2Hz, 1H), 3.40-4.36 (m, 43H), 3.62 (d, J=16.0Hz, 1H), 3.72 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.13-7.30 (m, 4H)

IR(neat): 3384, 3062, 3021, 2926, 2854, 2660, 1714, 1494, 1463, 1450, 1416, 1385, 1336, 1295, 1237, 1163, 1088, 1065, 1048, 1020, 969, 893, 842, 796, 755, 668, 618, 560 cm⁻¹

試験例1 [PGD₂受容体(DP受容体)結合試験]

Tsuruらの方法(J. Med. Chem., 40, 3504-3507(1997))に準じて行った。

(1) ヒト血小板膜画分の調製

成人健常人よりプラスチック製シリンジにて採血した血液を3.8%クエン酸ナトリウムの入ったプラスチック製試験管に入れて軽く転倒混和した後、室温で180×g、20

分間遠心分離して上清の多血小板血漿（PRP）を採取した。PRPをさらに室温、 $800 \times g$ 、20分間遠心分離し、沈殿として血小板を得た。得られた血小板を緩衝液（150mM NaCl、5mM KCl、5mM glucose、10mM TrIs/HCl (pH7.4)）中でホモジナイズした後、4°C、105,000×g、20分間の遠心分離を2回行い、沈殿物として血小板膜画分を得た。膜画分は3mg/mlとして保存液（250mM sucrose、1mM EGTA、10mM TrIs/HCl (pH7.4)）に懸濁し、結合実験に供するまで-80°Cで冷凍保存した。

（2）PGD₂受容体の結合試験

200μlの結合反応液（50mM TrIs/HCl (pH7.4)、1mM EDTA、10mM MgCl₂）に、ヒト血小板膜画分（0.1mg）、5nM [³H]PGD₂、及び各化合物を加え、4°Cで90分間反応させた。反応後ガラス纖維濾紙を用いて真空濾過し、冷生理食塩水で数回洗浄した後、濾紙に残った放射活性を測定した。本実験における非特異的な結合量を、10μM PGD₂存在下で同様の実験を行った際の放射活性量として算出し、特異的結合量は全結合量から非特異的結合量を差し引いた値とした。各化合物の結合阻害活性は、化合物非存在下での特異的結合量を100%とし、各化合物存在下での結合量（%）を用いて置換曲線を作成することにより、阻害定数（KI値）を算出した。

この結果を以下の表に示した。

表2

化合物	阻害定数 K i (nM)
化合物38	0.8
化合物51	2.3

以上の結果から、本発明化合物は、DP受容体に対して強く結合することが判った。

試験例2 [PGD₂受容体拮抗活性試験]

ウシ胎児気管由来細胞 EBTr [NBL-4]を96穴マイクロプレートに8000cells/wellで播種し、MEM培地（10%Calf Serum含）存在下で2日間培養後、実験に用いた。実験には500μM IBMXおよび10%Calf Serumを含むMEM培地で行った。PGD₂および試験化合物を含む

68

培地を $100\mu\text{l}$ を添加して反応を開始し、 37°C で15分間反応させた後、培地を除去し、氷冷PBSを加えて反応を停止させた。さらにPBSを除去した後、cAMP enzymeImmunoassay system (Amersham) 中の細胞融解液(Lysis reagent 1)を $200\mu\text{l}$ 加え、室温で10分間振当し、細胞を融解した。細胞融解液中のcAMP量は、cAMP enzymeImmunoassay systemに記載された方法に準じて決定した。なお、試験化合物の拮抗活性はpA₂値を指標とし、 100nM 、 $1\mu\text{M}$ PGD₂存在下のcAMP産生量を100%としたときのIC₅₀値を用いて算出した。この結果を表に示した。

表3

化合物	拮抗活性 IC ₅₀ (μM)	
	PGD ₂ (100nM)	PGD ₂ ($1\mu\text{M}$)
化合物38	0.73	1.16
化合物51	3.42	5.37

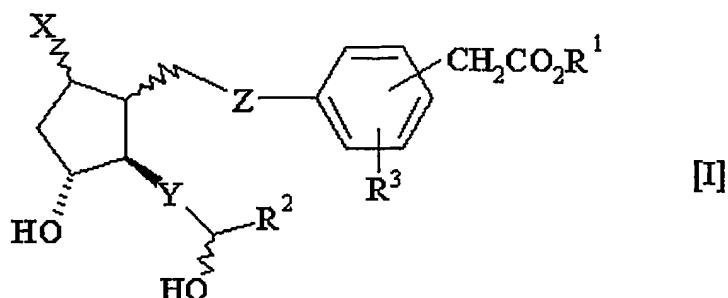
表から明らかなように、本発明化合物はDP受容体に拮抗活性を有することが判った。

産業上の利用可能性

本発明の化合物は優れたDPアンタゴニスト活性を有するので、アレルギー性鼻炎、鼻閉、喘息、アレルギー性結膜炎、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害などの疾患に対して有用である。

請求の範囲

1. 式



(式中、Xはハロゲン原子を示し、Yはエチレン基、ビニレン基またはエチニレン基を示し、Zは $-(CH_2)_m-$ 、 $-O(CH_2)_n-$ または $-S(O)_p-(CH_2)_n-$ (mは0～3の整数を示し、nは0～2の整数を示し、pは0～2の整数を示す)で示される基を示し、R¹は水素原子、C_{1～5}のアルキル基または置換C_{1～5}アルキル基を示し、R²はC_{3～10}のシクロアルキル基、C_{1～4}のアルキル基で置換されたC_{3～10}のシクロアルキル基またはC_{4～15}のシクロアルキルアルキル基を示し、R³は水素原子、ハロゲン原子、C_{1～5}のアルキル基または置換C_{1～5}アルキル基を示す。)で表されるプロスタグラジン誘導体、その製薬学的に許容される塩またはその水和物。

2. 式(I)において、Xがフッ素原子、塩素原子または臭素原子であり、R²はC_{3～10}のシクロアルキル基またはC_{4～15}のシクロアルキルアルキル基である請求の範囲1に記載のプロスタグラジン誘導体、その製薬学的に許容される塩またはその水和物。

3. 式(I)において、Yがビニレン基またはエチニレン基である請求の範囲1または2に記載のプロスタグラジン誘導体、その製薬学的に許容される塩またはその水和物。

4. 式(I)において、Yがエチニレン基である請求の範囲1または2に記載のプロスタグラジン誘導体、その製薬学的に許容される塩またはその水和物。

5. 請求の範囲1～4のいずれかに記載のプロスタグラジン誘導体、その製薬学的に

許容される塩またはその水和物の、アレルギー性鼻炎、鼻閉、喘息、アレルギー性結膜炎、全身性肥満細胞症または全身性肥満細胞活性化障害治療薬を製造するための使用。

6. 請求の範囲 1～4 のいずれかに記載のプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩またはその水和物による、アレルギー性鼻炎、鼻閉、喘息、アレルギー性結膜炎、全身性肥満細胞症または全身性肥満細胞活性化障害の治疗方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/001878

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.C1' C07C405/00, A61K31/5575, A61P11/02, 11/06, A61P27/14, 37/08,
43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.C1' C07C405/00, A61K31/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/15608 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 March, 2000 (23.03.00), Pages 5 to 10, 25, 27, 46 to 48 & EP 1114816 A1 & US 6586468 B1	1-6
X	WO 01/12596 A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 22 February, 2001 (22.02.01), Pages 1 to 3, 6 & EP 1219600 A1	1-6

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
30 April, 2004 (30.04.04)Date of mailing of the international search report
18 May, 2004 (18.05.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1⁷ C07C405/00, A61K31/5575, A61P11/02, 11/06,
A61P27/14, 37/08, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1⁷ C07C405/00, A61K31/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 00/15608 A1(小野薬品工業株式会社)2000.03.23 第5-10, 25, 27, 46-48頁 & EP 1114816 A1 & US 6586468 B1	1-6
X	WO 01/12596 A1(大正製薬株式会社)2001.02.22 第1-3, 6頁 & EP 1219600 A1	1-6

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30.04.2004

国際調査報告の発送日

18.5.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

前田 憲彦

4H 8318

電話番号 03-3581-1101 内線 3443